

QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN DER MUSKELFASERATROPHIE
UND RESTITUTION NACH NERVENTRANSPLANTATIONEN

PETER ALEXANDER IHM

1975
—

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Schürmann)

QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN DER MUSKELFASERATROPHIE
UND RESTITUTION NACH NERVENTRANSPLANTATIONEN

(Vergleichende klinische, elektromyographische und histologische experimentelle Untersuchungen bei langen autologen und homologen Nerventransplantaten am N. ischiadicus des Kaninchens unter besonderer Berücksichtigung der Muskelveränderungen an den Mm. gastrocnemii)

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

PETER ALEXANDER IHM

aus Bad Soden

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. med. H. Langendorf

Referent:

Professor Dr. med. M. Samii

Korreferent:

Professor Dr. med. Dr. h.c. K. Schürmann

Tag der mündlichen Prüfung:

18. Juni 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. MATERIAL UND OPERATIONSMETHODE	2
1. Haltung	2
2. Operation	2
III. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND ALLGEMEINE METHODEN	4
A. Laufende Untersuchungen	4
1. Decubitus	4
2. Atrophie	4
3. Sensibilität	5
4. Plantarflexion	5
5. Sektionsbefunde der Transplantate	5
6. Elektromyographische und Elektroneurographische Befunde	6
- Spontanaktivität	6
- Willküraktivität	7
- Distale motorische Latenz	7
- Amplitude des evozierten Muskelantwortpotentials	8
7. Methode zur quantitativen histologischen Untersuchung der Muskelatrophie und Muskelfaserrestitution	8
1. Excision	8
2. Fixation und Einbettung	8
3. Entparaffinierung und Färbung	9
B. Das Planimetrische Verfahren	9
C. Auswertung zum planimetrischen Verfahren	11
D. Statistische Methoden für die histologischen Untersuchungen	17

	Seite
E. Methodische Fehlerquellen zu III.	19
1. Fehlerquellen der klinischen Untersuchungen	19
2. Elektromyographische Fehlerquellen	19
3. Fehlermöglichkeiten bei den histologischen Untersuchungen	20
IV. ERGEBNISTEIL	21
1. Klinische Ergebnisse	21
a) Decubitalulcera	21
b) Atrophie	21
c) Sensibilität	21
d) Plantarflexion	21
e) Sektion	23
2. Elektromyographische Ergebnisse	23
a) Gesunde Kontrollgruppe	23
b) Spontanaktivität	23
c) Willküraktivität	25
d) Amplitude des MAP	26
e) Motorische Überleitungszeit	26
3. Histologie	28
a) Deskriptive Beschreibung	28
b) Planimetrische Auswertungsergebnisse	29
4. Statistische Prüfungsergebnisse für die Histologie	38
V. DISKUSSION	42
VI. ZUSAMMENFASSUNG	53
VII. LITERATURVERZEICHNIS	54

1. EINLEITUNG

In den vorausgegangenen vergleichenden experimentellen Studien von SAMII und Mitarbeitern wurden klinische, elektromyographische und quantitativ histologische Untersuchungen am peripheren Nerven bei kurzen autologen und homologen Nerven-
transplantaten durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, daß bereits bei kurzen Trans-
plantaten von 5 mm ein deutlicher Unterschied in Bezug auf den Regenerationserfolg
zwischen autologen und homologen Nerveninterponaten festzustellen ist.

Obwohl die autologen Transplantate bessere Resultate zeigten, konnten auch für das
homologe Transplantat positive Befunde erhoben werden. Dies veranlasste uns, eine
weitere experimentelle Untersuchung mit folgenden Aufgaben vorzunehmen:

1. zu prüfen, ob sich die Qualität der Nervenregeneration mit langen homologen
und autologen Nerveninterponaten von der mit kurzen Transplantaten unterscheidet,
2. als weiteren Parameter bei der Untersuchung des Regenerationserfolges das Verhal-
ten des denervierten und reinnervierten Muskels als Erfolgsorgan des Nerven quantita-
tiv zu untersuchen.

Muskelfaseratrophie und Regeneration lassen sich durch metrische Messungen des Mus-
kelfaserkalibers exakt bestimmen (WOHLFAHRT 1942, GUTMANN 1944/48, DUBO-
WITZ 1967, BROOKE and ENGEL 1969, SUNDERLAND 1972, ERBSLÖH und HAGER
1972).

Wir bedienten uns einer Methode zur quantitativen Analyse von Muskelfaserquerschnitts-
flächen, wie sie von BUNDSCHU und GRÄSER (1972) vorgestellt wurde. Außerdem wer-
den die Ergebnisse klinischer und elektromyographischer Verlaufskontrollen verglei-
chend gegenübergestellt.

II. MATERIAL UND OPERATIONSMETHODE

1. Haltung

Als Versuchstiere für die durchgeführten Untersuchungen verwendeten wir 52 männliche Bastard-Kaninchen aus der Labortierzucht E. Stock, Gelnhausen. Das durchschnittliche Gewicht der Versuchstiere betrug $2,49 \pm 0,12$ Kp, das Alter der Tiere 8 bis 10 Monate bei Versuchsbeginn.

Die Kaninchen waren in Einzelkäfigen (55 x 50 x 45 cm) mit Gitterrostboden untergebracht. Sie wurden täglich mit Altromin Trockenfutter bis zu 500 g und Wasser ad libitum gefüttert.

Neben der wöchentlichen klinischen Untersuchung wurden die im Verlauf der postoperativen Phase auftretenden Decubitalcera täglich behandelt, wobei wir uns in der Wahl des Antibiotikums im Einzelnen nach dem Antibiotogramm verschiedener Tiere richteten. In der Regel wurden im Wundmaterial *Staphylokokkus aureus* sowie aeropathogene Sporenbildner festgestellt. Im Wesentlichen wurden - nach Rücksprache mit dem Veterinär-Mediziner - täglich in Kinderdosierung Breitbandantibiotika wie Binotal und Penbrock sowie Antibiotika der Tetracyclinreihe verabreicht. Lokal behandelten wir antiphlogistisch und antiseptisch.

2. Operation

Die Operationen erfolgten nach dem Verfahren, das bereits früher von SAMII et al. (1971, 1972) angegeben wurde. Die Operationen wurden ausschließlich von einem Operateur durchgeführt.

Nach Einleitung der Narkose mit Äther und nach Injektion von Nembutal 0,8 ml pro kg Körpergewicht, davon 1/4 initial i.v., wurde das Operationsfeld rasiert und nach Abjodieren unter streng antiseptischen Bedingungen die Operation durchgeführt. Nach einem über den Mm. biceps femoris und adduktor magnus angelegten, etwa 8 cm langen Schnitt wurde der mediale Kopf des M. biceps femoris stumpf vom M. adduktor magnus getrennt und auf den N. ischiadicus vorgegangen.

Unter Zuhilfenahme eines Operationsmikroskopes (Fa. Zeiß) wurde bei 10 bis 16facher Vergrößerung mit mikrochirurgischem Instrumentarium unter größtmöglicher Schonung des Mesoneurium der Nerv in seinem Verlauf von der Incusura ischiadica major bis zur Aufteilung in seine 3 Hauptäste aus der Konjunktiva nervorum herauspräpariert

und ein 4,0 cm langes Transplantat mit der Mikroschere entnommen. Das durch den endoneuralen Turgor (SUNDERLAND 1965) und durch Einziehung des Perineurium hervorquellende intrafasciculäre Gewebe wurde mit der Mikroschere schrittweise entfernt. Der durch die Dehiscenz des proximalen und distalen Nervenstumpfes entstandene Defekt von durchschnittlich 4,5 cm wurde mit 5,0 cm langem lyophilisierten desantigenisierten konservierten Nerveninterponat (Fa. Braun, Melsungen) überbrückt.

Hierzu wurden sowohl der proximale und der distale Nervenstumpf als auch das Nerveninterponat in je 3 Fascikel präpariert und ihrer Größe nach entsprechende Fascikel spannungslos mit Hilfe einer perineuralen fascikulären Naht am proximalen und distalen Stumpf adaptiert.

Als Nahtmaterial verwendeten wir 10 - 0 atraumatische Nähte (Ethicon) mit einem Fadendurchmesser von 25 μ . Anschließend Muskelfasciennaht mit 5 - 0 und Hautnaht mit 2 - 0 Nahtmaterial. Lokal wurde nach dem Eingriff noch Nebacitin-Spray auf die Wunde gegeben.

Das von der linken Seite gewonnene, 4,0 cm lange autologe Nervenransplantat wurde am selben Tier in der gleichen Sitzung nach Resektion eines 3,5 cm langen Nervenstückes des rechten N. ischiadicus in der oben beschriebenen Weise transplantiert.

Durch unser Vorgehen einer autologen Nervenransplantation und das Überbrücken eines Nervendefektes mittels eines homologen Interponats am selben Tier waren für die spätere statistische Auswertung im Sinne der verbundenen Stichproben die Voraussetzungen gegeben.

In der Versuchsreihe wurden 52 Tiere operiert, von denen insgesamt 10 an den unmittelbaren Folgen der Narkose verstarben.

Für die statistische Auswertung des histologischen und muskulären Teils dieser Arbeit wurden 35 Tiere herangezogen, ebenso für die klinischen Betrachtungen und elektromyographischen Untersuchungen.

7 Tiere verendeten an intercurrent aufgetretenen, zumeist von Decubitalulcera der Plantarflächen der Pfoten ausgehenden Sepsen respektive postoperative Pneumonien.

III. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND ALLGEMEINE METHODEN

A. Methode und laufende Untersuchungen

1. Decubitus

a) Methode

Nach der Durchtrennung eines Nerven kommt es in dessen abhängigen Abschnitten durch Ausfall der vegetativen Fasern zu einer gestörten Vasomotorik, die sich in einer anfänglichen Hyperämie und später folgenden venösen Stase äußert (MUMENTHALER und SCHLIACK 1965).

Bei allen beobachteten Versuchstieren ließen sich derartige trophische Störungen mit Prädilektion an den Plantarflächen nachweisen. Durch die ständige zusätzliche Traumatisierung der Planta pedis durch die Gitterroststäbe der Käfige kam es in jedem Fall zu einer Ausbildung von Decubitalulcera, deren Aus- und spätere Rückbildung einen Rückschluß auf den Grad der Denervation sowie der nachfolgenden Reinnervation erlaubten (SCHEINPFLUG 1972, WALLENBORN 1974).

b) Laufende Untersuchungen

Wir unterschieden nach dem Grad der Ausbildung von Decubitalulcera:

Grad I = umschriebener Haarausfall oder Entzündung in einem Areal kleiner als 2 cm^2

Grad II = umschriebener Haarausfall oder Entzündung in einem Bereich größer als 2 cm^2

Grad III = Ulceration

Grad IV = Exartikulation im Bereich des oberen und unteren Sprunggelenkes nach purulenter Zerstörung von Kapsel und Bändern.

2. Atrophie der Muskulatur

a) Methode

Im Zusammenhang mit der von uns in dieser Arbeit angestrebten planimetrischen Untersuchung der Muskelfaseratrophie und Muskelfaserregeneration erschien es wesentlich, auch bei den klinischen Untersuchungen den Grad der makroskopisch erkennbaren Atrophie zu berücksichtigen.

Die Beurteilung der Atrophie erfolgte am M. triceps surae durch einen Untersucher,

der nach ständigem Vergleich an gesunden Tieren und gemessen am Ausgangswert des zu untersuchenden Tieres die Atrophie entsprechend dem Inspektions- und Palpationsbefund unterteilte in:

1. schwach = geringer, jedoch deutlich nachweisbarer Massenverlust gegenüber dem Ausgangswert
2. stark = sehr ausgeprägter Muskelmassenverlust.

3. Sensibilität

Durch Einstechen einer Nadel in die vom N. ischiadicus versorgten Teile des Kaninchenunterschenkels kann eine Reaktion des Tieres durch Abwehrbewegungen provoziert werden.

Diese Beobachtungen konnten nur in den späten Phasen unserer Untersuchungen gemacht werden, wir notierten und verglichen sie.

4. Plantarflexion

Das Kaninchen wird am Schwanz gehalten oder emporgehoben, dabei erfolgt eine Flucht oder Abwehrbewegung in Form einer Streckung der hinteren Extremitäten. Die Stärke dieser Plantarflexion wurde dem subjektiven Eindruck nach bestimmt und einer durch das British Medical Research Council zur Beurteilung von Läsionen motorischer Nerven empfohlenen Kräfteskala zugeordnet.

Zusätzlich ließen wir ältere Tiere laufen und mit gesunden Kontrolltieren spielen, um eine Objektivierung der provozierten Plantarflexion erreichen zu können.

Die SEDDON-Skala enthält folgende Gruppierungen:

- 0 = keine Muskelaktivität
- 1 = sichtbare Kontraktion ohne Bewegungseffekt
- 2 = Bewegungsmöglichkeit unter Ausschaltung der Schwerkraft des abhängigen Gliedabschnittes
- 3 = Bewegungsmöglichkeit gegen die Schwerkraft
- 4 = Bewegungsmöglichkeit gegen mässigen Widerstand
- 5 = normale Kraft

5. Sektionsbefunde der beiden Transplantate

Eine Beschreibung der postmortal entnommenen Nerven erschien sinnvoll, um einen

ersten orientierenden Eindruck zu geben über das Angehen des Transplantates, den Zustand der proximalen und distalen Anastomose sowie den Grad der Revasculierung.

Die Sektionen wurden innerhalb einer 24-Stundengrenze nach Absterben der Versuchstiere vorgenommen.

6. Elektromyographische und Elektroneurographische Befunde

Zur Beurteilung des Denervierungsgrades und des Reinnervationserfolges wurden folgende Parameter untersucht:

1. Pathologische Spontanaktivität
2. Willküraktivität (Innervationsmuster)
3. Distale motorische Überleitungszeit
4. Amplitude des evozierten Muskelantwortpotentials.

Die Ableitung des elementaren E.M.G. erfolgte mit einem 2-Kanal-Elektromyographen im 3-wöchigen Abstand ab der 9. Woche mit konzentrischer Nadelelektrode (Disa 9013 K 0593), gleichzeitig wurde eine Bestimmung der motorischen Latenzzeit durchgeführt. Hierzu wurde der N. ischiadicus zwischen Trochanter major und Tuber ossis ischii mit bipolarer Oberflächenelektrode (Elektrodenabstand 2 cm) mit supramaximalen Rechteckreizen von 0,1 bis 0,2 ms Dauer stimuliert und das evozierte MAP aus dem M. triceps surae mit konzentrischer Nadelelektrode abgeleitet.

Registriert und zur Auswertung herangezogen wurden nur diejenigen Reizantwortpotentiale, die die höchste Amplitude aufwiesen und bei dreimaliger Stimulation identische Merkmale zeigten.

Trotz gleichen Gewichts der Versuchstiere ergaben sich anatomisch bedingte Längenunterschiede der Extremitäten, die bei der Bestimmung der Latenzzeit eine Aufteilung in 2 Gruppen erforderlich machte:

- a) Abstand zwischen Stimulations- und Ableitelektrode 8,0 cm und
- b) Abstand zwischen Stimulations- und Ableitelektrode 10,0 cm.

Laufende Untersuchungen

1. Spontanaktivität

Zur pathologischen Spontanaktivität zählten wir typische biphasische Fibrillationspotentiale, positive scharfe Wellen und hochfrequente Serienentladungen.

Das Ausmaß der Spontanaktivität wurde in 3 Schweregrade unterteilt (WALLENBORN 1974, MAXION et al. 1972):

- 1 = schwach: lediglich einzelne spontane Entladungen bis wenigen Sekunden nach Nadelinsertion.
- 2 = mittel: dichtes Entladen pathologischer Spontanaktivität, das noch 20 Sekunden nach Nadelinsertion nachweisbar ist.
- 3 = stark: kontinuierlich dichte Spontanaktivität über 20 Sekunden nach Nadelinsertion.

2. Willküraktivität

Ausgehend von einem normalen Aktivitätsbild bei gesunden Tieren ($n = 10$) unterteilten wir die Aktivitätsgrade in 6 Stufen:

- 1. Spärliches Einzelentladungsmuster (single oscillations)
- 2. ausgeprägtes Einzelentladungsmuster
- 3. beginnendes Übergangsmuster
- 4. deutliches Übergangsmuster
- 5. gelichtetes Interferenzmuster
- 6. Interferenzmuster

Durch passive Dorsalextension der Pfote wurde das Tier zu einer Gegenbewegung im Sinne der Plantarflexion veranlaßt.

Als weitere Provokation wurde ein schmerzhafter Reiz im Bereich der Haut über dem Os sacrum mit einer scharfen 1-er Kanüle vorgenommen. Bei der Beurteilung wurden nur Potentiale berücksichtigt, die eine deutliche Ablenkung aus der elektrischen Null-Linie aufwiesen und mindestens biphasisch waren. Monophasische Potentiale, deren Amplitude unter 200 mV lagen, wurden als Artefakte oder volumengeleitete MP angesehen und nicht berücksichtigt.

3. Distale motorische Latenz

Stimuliert wurde mit bipolarer Oberflächenelektrode zwischen Trochanter major und Tuber ossis ischii in einem Abstand von 8 respektive 10 cm zur Ableitelektrode.

Die Bestimmung der Latenzzeit erfolgte durch digitales Ablesen und durch fotografische Registrierung von 3 identischen MAP, die in einem Zeitabstand von 1 Sec. ausgelöst wurden.

Die Überleitungszeit wurde ausgedrückt in ms/cm.

4. Amplitude des evozierten Muskelantwortpotentials

Die Bestimmung der Amplitude erfolgte gleichzeitig mit der Bestimmung der motorischen Latenzzeit durch direktes Ablesen vom Oszillographen und darüberhinaus durch die fotografische Registrierung.

Ausgewertet wurden diejenigen Muskelsummenpotentiale, die bei supramaximaler Reizung die höchste Amplitude aufwiesen und beliebig oft reproduzierbar waren.

Die Amplitude wurde ausgedrückt in mV.

7. Methode zur quantitativen histologischen Untersuchung der Muskelatrophie und Muskelfaserrestitution

Zur vergleichenden Untersuchung zwischen langen autologen und homologen Nerven-transplantaten bedienten wir uns des 1971 von BUNDSCHUH und GRÄSER angegebenen planimetrischen Verfahrens, das es erlaubt, mittels eines Teilchengrößenzählgerätes reproduzierbare quantitative Daten von Muskelfaserquerschnitten zu erhalten.

Mit Hilfe dieses Gerätes ist es möglich, das Faserspektrum der reinnervierten Muskeln vergleichsweise distal von autologen und homologen Nerventransplantaten zu bestimmen und die Ergebnisse statistisch auszuwerten.

a) Präparation des Muskelgewebes

1. Exzision

Innerhalb von 24 Stunden post mortem wurde der M. triceps surae in toto an der Achillessehne sowie an seinen Ursprungspunkten am Kniegelenk präpariert, entnommen und anschließend in eine Fixationsflüssigkeit gegeben.

2. Fixation und Einbettung

Für die Fixation diente die BOUINSCHÉ-Lösung (15 ml Pikrinsäure, 5 ml Formol, 1 ml Essigsäure). Anschließend gaben wir den Muskel in 70-%igen Alkohol. Danach erfolgte nach sorgfältiger Trennung des M. gastrocnemius vom M. soleus die Entnahme eines 0,2 mm dicken querorientierten Stückes des M. gastrocnemius. Anschließend wurde das Präparat in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert (24 Stunden in 1. 70-%igem, 2. nochmals 70-%igem, 3. 80-%igem vergällten Alkohol und weitere 24 Stunden in 80-%igem, 90-%igem und 100-%igem Alkohol).

Am 3. Tag erfolgte die Einlegung in 2 Terpinolbäder um schließlich am folgenden Tag jeweils 15 Minuten in Benzol, 15 Minuten in Benzolparaffin eingetaucht und anschließend

in Paraffin zuerst weich, dann hart eingebettet zu werden. Nach vollständiger Durchhärtung wurde das in Paraffin gebettete Präparat aufgeblickt.

Mittels eines Schlittenmikrotoms der Firma Jung, Heidelberg, wurden von dem Präparat 6 - 8 μ dünne Scheibchen geschnitten und nach Gabe in lauwarmes Wasser auf einem vorbereiteten Objektträger aufgezogen. Anschließend trocknete das Präparat im Brutschrank oder auf einer warmen Platte.

3. Entparaffinierung und Färbung

Das Auswaschen des BOUINSCHEN Gemisches, bei dem die Pikrinsäure aus dem Muskel herausgezogen wurde, erfolgte in 80-%igem Alkohol solange bis jede Gelbfärbung verschwunden war. Entparaffiniert wurde durch Einlegen in 5 Minuten Xylol und absteigender Alkoholreihe, ebenfalls 5 Minuten in absolutem 96-%igem, 80-%igem, 70-%igem Alkohol und schließlich kurzem Einlegen in Wasser

Für die von uns angestrebten Untersuchungen färbten wir die Präparate in Hämatoxilin - Eosin. Dabei stellt sich das Plasma rosa-rot, die Kerne blau dar, so daß eine gute Differenzierung zwischen den einzelnen Muskelfaserquerschnitten auch nach Schwarz-Weiß-Fotographie möglich war. Bei der HE-Färbung nach HEUSEN, wird das Präparat auf dem Objektträger 5 - 10 Minuten in Hämalaun, resp. Hämatoxilin eingegeben. Die Differenzierung erfolgte in Säurealkohol (= 99 ml vergällter Alkohol, 70-%ig, 1 ml HCL 25-%ig), bis keine Farbwolken mehr abgingen. Gebläut wurde in Leitungswasser mit Zugabe von einem Tropfen Ammoniak. Die Kernfärbung wurde mikroskopisch kontrolliert. Anschließend wurde das Präparat eosin-gefärbt (1 g Eosin in 60 ml 50-%igem Alkohol gelöst und 2 - 5 Minuten gefärbt). Das Präparat wurde gespült, in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, wobei ein Überschuß an Eosin in niederprozentigem Alkohol herausdifundiert.

Schließlich wird der so gefärbte Muskel mit Eukitt eingedeckt.

B. Das Planimetrische Verfahren

Das von uns verwendete Teilchengrößenzählgerät der Firma Zeiß erlaubt das Ausmessen von Kleinstteilchen auf photographischen Aufnahmen. Voraussetzung ist, daß die auszu-zählenden Teilchen gut zu erkennen und voneinander abgrenzbar sein müssen; sie dürfen sich aber berühren und überschneiden (BUNDSCHU und GRÄSER 1971).

Es kam daher darauf an, photographische Aufnahmen von unseren Präparaten anzufertigen, die eine deutliche Differenzierung der Muskelfasern zuließen.

Zu diesem Zweck wurden von jedem Präparat 2 repräsentative Ausschnitte von jeweils $0,5 \text{ cm}^2$ mit einem Fotomikroskop der Firma Zeiß fotografiert.

Der Muskelausschnitt wurde so gewählt, daß er in der Regel 200 bis 300 Fasern enthielt, so daß bei der Auswertung der Ergebnisse eine signifikante Aussage des Resultates für die gesamte Querschnittsfläche des Muskels möglich wurde. BUNDSCHU und GRÄSER führen aus, daß die Auswertung von ca. 100 Faserquerschnitten pro Fasertyp ausreicht, um eine zuverlässige Aussage zu ermöglichen. Da im Folgenden mehrere Muskelquerschnitte zu Monatsgruppen zusammengefaßt und einander gegenübergestellt werden sollen, reichte der von uns gewählte Größenbereich voll aus, um die verschiedenen Faserquerschnitte vergleichen zu können. Für die Aufnahmen verwendeten wir Filmmaterial der Firma Agfa, Typ FF, das mittels Agfa Adunal FF entwickelt wurde.

Eine mitfotografierte Meßskala erlaubte ferner eine exakte Vergrößerung auf das 200-fache. Die so 200-fach vergrößerten Muskelausschnitte lassen sich wie folgt jederzeit reproduzierbar durch das Teilchengrößenzählgerät auszählen:

Mittels einer leuchtenden, verstellbaren Irisblende wird das leicht transparente Fotopapier durchleuchtet. Dabei läßt sich der Lichtfleck der Blende genau auf einen Faserquerschnitt einstellen. Der scharf begrenzte Lichtfleck wird also mit der Querschnittsfläche zur Deckung gebracht.

Die Blende läßt sich beliebig erweitern oder verengern, so daß praktisch jedes im Bereich ihrer maximalsten, bzw. kleinsten Öffnung liegendes Teilchen, hier ein Muskel-faserquerschnitt, ausgefahren und deckungsgleich gemacht werden kann. In Anlehnung an BUNDSCHU und GRÄSER wurde bei Abweichen der Kreisform des Muskelkalibers die Blende so eingestellt, daß die über die Meßmarke hinausragenden Flächen, einspringenden Ecken gleich, flächengleich waren. Mittels eines Fußschalters wurde nun ein dem jeweiligen Irisdurchmesser proportionaler Spannungswert an ein mechanisches Zählwerk weitergeleitet, das die einzelnen Muskelfasern digital anzeigt. Dabei stehen für verschiedene Irisdurchmesser jeweils neue Zählkästchen zur Verfügung. Es war daher nur erforderlich, das Gerät entsprechend zu eichen und die ausgezählten Werte abzulesen.

BUNDSCHU und GRÄSER verwendeten bei ihren Untersuchungen ein zusätzliches Computergerät, das uns jedoch nicht zur Verfügung stand.

Die entsprechenden Iriseinstellungen werden spannungsproportional auf jeweils 1 Zählwerk übertragen, jedes Zählwerk summiert seinen ihm übertragenen Größenbereich, bzw. die Zahl, der für die entsprechende Iriseinstellung proportionalen Impulse. Gleichzei-

tig mit dem Einstellen der Irisblende wird durch einen Fußhebel eine Stanze ausgelöst, die das gezählte Teilchen locht, so daß es nicht irrtümlich nochmals gezählt werden kann. Die Zählung der Teilchen wird ausschließlich von einer Person durchgeführt.

C. Auswertung

Die von uns gefundenen Eichgrößen für die einzelnen Irisblendeneinstellungen, gemessen in μ stellten wir zusätzlich den bei anderen Versuchen im Max Planck Institut, Ffm. (Direktor: Prof. Dr. med. W. KRÜCKE) gefundenen Irisblendeneichungen gegenüber, wobei weitgehende Kongruenz festgestellt werden konnte. Der von uns benötigte Größenbereich reichte von Zählerwerkeinheit Nr. 1, entsprechend 2 mm bei 200-facher Vergrößerung oder 10 μ im Original und kleiner bis zu einer Zählereinheit im Größenbereich von 14 mm entsprechend 70 μ .

Die Zwischenstufen der Eichgrößen verliefen nicht linear, so daß wir jeweils diejenigen Einheiten bei der Auswertung zusammenfassen, die im Bereich eines Wertes $\pm 2,5 \mu$ Abweichung lagen.

Die Tabelle für 10 μ umfaßt somit Querschnitte von 7,5 bis 12,5 μ , die von 15 entsprechend 12,5 bis 17,5 μ etc.

An jedem Tier wurden entsprechend der homologen und autologen transplantierten Seite jeweils für jeden zugehörigen Muskel zwei charakteristische Ausschnitte von 0,5 cm² ausgezählt.

Die so gewonnenen Faserspektren wurden summiert und gemittelt. Methodisch und gewebsbedingte Fehlermöglichkeiten sind in den unten aufgeführten statistischen Methoden berücksichtigt.

Die Ergebnisse wurden derart in Tabellen zusammengefaßt, daß eine Tabelle jeweils eine solche Gruppe von Tieren erfaßt, die im gleichen Abstand zum Transplantationstermin gestorben waren (Auswertungstabellen 1 bis 7).

Auswertungstabelle 1: Zahl der Fasern für die Faserquerschnitte
10 μ bis 70 μ bei 5 Kontrolltieren
(Gesamtzahl 683)

Zahl der Tiere	10 μ	15 μ	20 μ	25 μ	30 μ	35 μ	40 μ	45 μ	50 μ	65 μ	70 μ
1	-	-	21	5	25	43	37	22	3	1	1
2	-	-	4	19	40	32	10	8	2	-	-
3	-	-	1	41	49	38	1	-	-	-	-
4	-	-	-	57	59	9	-	-	-	-	-
5	-	-	-	74	65	13	2	-	1	-	-
Gesamt	-	-	26	196	238	135	50	30	6	1	1

Auswertungstabelle 2: Zahl der Fasern für die Faserquerschnitte
10 μ bis 70 μ bei 4 Versuchstieren im 2. Monat
post operationem
(Gesamtzahl für autolog 1353, für homolog 1213)

Zahl der Tiere	10 μ	15 μ	20 μ	25 μ	30 μ	35 μ	40 μ	45 μ	50 μ	65 μ	70 μ
1 a	1	12	45	75	33	19	6	4	2	1	1
1 h	10	50	147	34	7	2	-	-	-	-	-
2 a	39	91	190	27	4	-	-	-	-	-	-
2 h	22	46	140	35	8	1	1	1	-	-	-
3 a	9	61	197	47	5	2	1	-	-	-	-
3 h	178	107	77	5	2	-	-	-	-	-	-
4 a	164	151	162	4	-	-	-	-	-	-	-
4 h	106	172	60	2	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt a	213	315	594	153	42	21	7	4	2	1	1
Gesamt h	316	375	424	76	17	3	1	1	-	-	-

a = autolog innervierter Muskel

b = homolog innervierter Muskel

Auswertungstabelle 3: Zahl der Fasern für die Faserquerschnitte
10 μ bis 70 μ bei 6 Versuchstieren im 3. Monat
post operationem
(Gesamtzahl für autolog 1888, für homolog 1400)

Zahl der Tiere	10 μ	15 μ	20 μ	25 μ	30 μ	35 μ	40 μ	45 μ	50 μ	65 μ	70 μ
1 ^a	129	72	126	37	22	8	2	1	-	1	-
1 ^h	109	68	94	34	12	16	2	-	-	-	-
2 ^a	120	145	117	20	1	1	-	-	-	-	-
2 ^h	10	81	41	14	3	-	-	-	-	-	-
3 ^a	91	166	102	16	1	-	-	-	-	-	-
3 ^h	131	39	6	3	1	-	-	-	-	-	-
4 ^a	59	80	58	17	7	9	2	-	-	-	-
4 ^h	47	77	92	35	11	3	-	-	-	-	-
5 ^a	107	142	17	1	-	-	-	-	-	-	-
5 ^h	17	71	130	31	9	3	1	-	-	-	-
6 ^a	23	31	55	58	22	17	4	1	-	-	-
6 ^h	137	42	26	4	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt ^a	529	636	475	149	53	35	8	2	-	1	-
Gesamt ^h	451	378	389	121	36	22	3	-	-	-	-

a = autolog innervierter Muskel

h = homolog innervierter Muskel

Auswertungstabelle 4: Zahl der Fasern für die Faserquerschnitte
10 μ bis 70 μ bei 8 Versuchstieren im 4. Monat
post operationem
(Gesamtzahl für autolog 2258, für homolog 2440)

Zahl der Tiere	10 μ	15 μ	20 μ	25 μ	30 μ	35 μ	40 μ	45 μ	50 μ	65 μ	70 μ
1 ^a	96	63	63	16	11	7	1	2	-	-	-
1 ^h	49	28	60	46	47	22	18	7	1	-	-
2 ^a	-	2	34	48	14	2	2	24	-	-	-
2 ^h	126	136	108	19	2	-	-	-	-	-	-
3 ^a	5	11	51	41	28	13	3	2	1	-	-
3 ^h	110	94	80	32	31	7	3	1	1	1	-
4 ^a	184	108	48	1	1	-	-	-	-	-	-
4 ^h	159	127	92	12	-	-	-	-	-	-	-
5 ^a	299	82	5	-	-	-	-	-	-	-	-
5 ^h	133	67	19	2	1	-	-	-	-	-	-
6 ^a	14	44	118	45	2	1	-	-	-	-	-
6 ^h	218	61	43	6	2	-	-	-	-	-	-
7 ^a	236	106	83	4	-	-	-	-	-	-	-
7 ^h	114	70	66	3	-	-	-	-	-	-	-
8 ^a	11	8	59	42	25	9	2	2	1	-	-
8 ^h	129	63	21	2	1	-	-	-	-	-	-
Gesamt ^a	845	424	461	197	81	32	8	30	2	-	-
Gesamt ^h	1038	646	489	122	84	29	21	8	2	1	-

a = autolog innervierter Muskel

h = homolog innervierter Muskel

Auswertungstabelle 5: Zahl der Fasern für die Faserquerschnitte
10 μ bis 70 μ bei 7 Versuchstieren im 5. Monat
post operationem
(Gesamtzahl für autolog 1491, für homolog 1784)

Zahl der Tiere	10 μ	15 μ	20 μ	25 μ	30 μ	35 μ	40 μ	45 μ	50 μ	65 μ	70 μ
1 ^a	40	33	111	28	18	2	1	1	2	-	-
1 ^h	333	35	16	4	-	-	-	-	-	-	-
2 ^a	6	18	67	32	19	17	5	8	3	-	-
2 ^h	108	35	40	23	19	8	1	1	-	-	-
3 ^a	18	58	86	30	17	3	-	-	-	-	-
3 ^h	319	65	7	-	-	-	-	-	-	-	-
4 ^a	25	93	69	42	-	-	-	-	-	-	-
4 ^h	nicht auswertbar, weil zu stark infiltriert										
5 ^a	26	28	62	29	22	7	4	1	-	-	-
5 ^h	93	80	84	8	-	-	-	-	-	-	-
6 ^a	78	54	34	14	3	3	2	1	-	1	-
6 ^h	195	117	55	4	4	-	-	-	-	-	-
7 ^a	10	16	141	90	9	4	1	-	1	-	-
7 ^h	40	36	45	8	1	-	-	-	-	-	-
Gesamt ^a	203	300	570	265	88	33	14	11	6	1	-
Gesamt ^h	1088	368	247	47	24	8	1	1	-	-	-

a = autolog innervierter Muskel

h = homolog innervierter Muskel

Auswertungstabelle 6: Zahl der Fasern für die Faserquerschnitte
10 μ bis 70 μ bei 4 Versuchstieren im 6. Monat
post operationem
(Gesamtzahl für autolog 1201, für homolog 1312)

Zahl der Tiere	10 μ	15 μ	20 μ	25 μ	30 μ	35 μ	40 μ	45 μ	50 μ	65 μ	70 μ
1 a	46	147	33	9	2	-	-	-	-	-	-
1 h	4	128	6	25	7	-	-	-	-	-	-
2 a	9	61	148	47	4	2	1	-	-	-	-
2 h	178	66	77	5	-	-	-	-	-	-	-
3 a	3	14	101	75	32	5	2	-	-	-	-
3 h	155	47	27	10	2	1	-	-	-	-	-
4 a	29	124	243	51	13	-	-	-	-	-	-
4 h	5	320	127	118	4	-	-	-	-	-	-
Gesamt a	87	346	525	182	51	7	3	-	-	-	-
Gesamt h	342	561	237	158	13	1	-	-	-	-	-

a = autolog innervierter Muskel

h = homolog innervierter Muskel

Auswertungstabelle 7: Zahl der Fasern für die Faserquerschnitte
10 μ bis 70 μ bei 6 Versuchstieren im 7. Monat
post operationem
(Gesamtzahl für autolog 1290, für homolog 1652)

Zahl der Tiere	10 μ	15 μ	20 μ	25 μ	30 μ	35 μ	40 μ	45 μ	50 μ	65 μ	70 μ
1 ^a	43	44	101	15	6	1	1	1	1	-	-
1 ^h	145	70	60	6	7	-	-	-	-	-	-
2 ^a	31	59	70	2	19	11	1	-	-	-	-
2 ^h	129	49	14	1	-	-	-	-	-	-	-
3 ^a	63	145	50	-	-	-	1	-	-	-	-
3 ^h	59	91	85	2	1	-	-	-	-	-	-
4 ^a	19	21	155	36	-	-	-	-	-	-	-
4 ^h	151	24	29	4	1	-	-	-	-	-	-
5 ^a	26	114	46	19	18	2	-	-	-	-	-
5 ^h	385	14	13	3	-	-	-	-	-	-	-
6 ^a	5	10	69	44	18	8	3	1	-	1	-
6 ^h	110	93	66	31	6	2	1	-	-	-	-
Gesamt ^a	187	393	491	116	61	32	6	2	1	1	-
Gesamt ^h	979	341	267	47	15	2	1	-	-	-	-

a = autolog innervierter Muskel

h = homolog innervierter Muskel

Aus Übersichtsgründen ist in den Graphiken VI bis XI sowie den Tabellen I bis IV der Monatszahl die Wochenzahl beigelegt, um die Graphiken und Tabellen mit den E.M.G.-Ergebnissen vergleichen zu können. Dabei kann die Zahl der zu vergleichenden Tiere unterschiedlich sein, da einige Tiere wenige Tage vor dem nächsten E.M.G.-Termin ad exitum kamen.

D. Statistische Methoden für die histologischen Untersuchungen

Die für die einzelnen Tiere gewonnenen Ergebnisse (Faserspektren) wurden in Monatsgruppen zusammengefaßt. Das Faserspektrum einer Monatsgruppe wurde in einem Häufigkeitsdiagramm aufgetragen. Die statistischen Untersuchungen beweisen den Unterschied des Verlaufs der homologen und autologen Kurve innerhalb der verschiedenen Monate.

Wir untersuchten erstens die Differenzen der Faserspektren mit Faserkalibergrößen größer als 20μ und zweitens die Differenzen zwischen den mittleren Querschnittsdurchmessern der homologen und autologen transplantierten Seite.

1. Differenzen der Faserspektren mit Faserkalibergrößen größer als 20μ

Dabei wurde die Standardabweichung des Mittelwertes der Differenzen für die verschiedenen Monate ermittelt und nach Berechnung des Vertrauensintervalls in einem Diagramm aufgetragen. In unserem Falle wurde jeweils ein Vertrauensintervall von 95 % ermittelt.

Die Standardabweichung errechnet sich nach der Formel

$$s_d^2 = \frac{(\sum d^2 - (\sum d)^2/n)}{(n-1)}$$

wobei n - Anzahl der Differenzen, d = Differenzen zwischen den Mittelwerten und s_d^2 = Varianz.

Die Standardabweichung des Mittelwertes berechnet sich nach der Formel

$$s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n-1}}$$

Die Berechnung des Vertrauensintervalls nach der Formel

$$\bar{d} \pm t_{\alpha} (n-1) s_{\bar{d}}$$

2. Differenzen zwischen den mittleren Querschnittsdurchmessern

Mittels des sog. t-Tests für verbundene Daten untersuchten wir die unterschiedlichen Differenzen zwischen den mittleren Querschnittsdurchmessern bei autologen homologen innervierten Muskeln in den verschiedenen Monaten. Dieser Test für verbundene Daten erlaubt die direkte Ermittlung der Konfidenz-Grenzen für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Grundgesamtheiten, in unserem Falle die Differenz der Querschnittsdurchmesser von homolog und autolog transplantierte Seite an einem Tier (verbundene Stichproben).

Dabei wird berücksichtigt, daß Werte, die an einem Tier erhoben wurden, voneinander

weniger verschieden sind, als die, die zu verschiedenen Tieren gehören.

Die Konfidenzgrenze ergibt sich in diesem Fall aus der Formel

$$\bar{Z} \pm t \frac{sZ}{\sqrt{n}}$$

wobei t_{n-1} Freiheitsgrade hat, wenn n = Anzahl der Tiere und aus einer Tabelle für die Student-t-Verteilung abgelesen wird. Nähere Einzelheiten sind aus dem Ergebnisteil ersichtlich.

(t = Student-t-Verteilung)

E. Methodische Fehlerquellen

1. Fehlerquellen der klinischen Untersuchungen

Die von uns vorgenommenen Operationen sowie die wöchentlich durchgeführten klinischen Untersuchungen erfolgten in der Regel unter den jeweilig gleichen Konditionen.

Die klinischen Untersuchungen wurden von einer Person durchgeführt und regelmäßig durch eine zweite geprüft.

Für die Beurteilung der Decubitalulcera galten klare objektive Parameter, desgleichen für die Beurteilung der Sensibilität. Die Untersuchungen der Plantarflexion sowie die Zuordnung der entsprechenden Befunde in die Kräfteskala nach SEDDON unterliegt möglichen subjektiven Beobachtungsfehlern.

Die Aussage über den Grad der Atrophie im Rahmen unserer manuellen subjektiven Palpationsbefunde, muß sehr skeptisch gegenüber getreten werden. Wir erwähnen die Ergebnisse, um einen groben Vergleich mit den Arbeiten über die kurzen Transplantate zu erlauben (SCHEINPFLUG 1972, WALLENBORN 1974). Eine Auswertung der Sektionsbefunde erfolgte nur deskriptiv.

2. Elektromyographische Fehlerquellen

Die elektromyographischen Untersuchungen erfolgten in einem 3-wöchigen Abstand unter gleichen Konditionen. Um möglichen Fehlern bei der Beurteilung der motorischen Latenz zu begegnen, verwerteten wir nur Potentiale, die zeitlich deutlich vom Reizeinbruch abgesetzt waren und eine klare Ablenkung des Kathodenstrahls aus der elektrischen Null-Linie aufwiesen. Zur Verhütung einer Stromschleifenbildung zwischen

Anode und Kathode der Stimulationselektrode wurde die Haut mit Äther entfettet. Es wurde grundsätzlich mit supramaximalen Stromstärken gereizt. Die Stromstärken nahmen im Verlauf der Untersuchungen ab, sie lagen durchschnittlich zwischen 250 und 30 Volt.

3. Fehlermöglichkeiten bei den histologischen Untersuchungen

Bei der von uns gewählten Zählmethode der Faserkaliber mit dem Teilchengrößenzählgerät beschreiben BUNDSCHU und GRÄSER einige Gesichtspunkte, die die Meßgenauigkeit dieses Gerätes beeinflussen können.

So untersuchten sie die Schwankung für die mittlere Faserquerschnittsfläche an 10mal dem gleichen Bild, ausgezählt durch eine Person.

Dabei ergab sich eine Schwankung von 4 %. Weiterhin sind Abhängigkeit des Ergebnisses von der Übung und Erfahrung mit dem Teilchengrößenzählgerät für die zählende Person beschrieben worden.

Ferner besteht eine Abhängigkeit der Fehlerbreite von der Vergrößerung. Auch bei dem Versuch, die Irisblende bei nicht kreisförmigen Muskelfasern zur Deckung zu bringen, können geringfügige Abweichungen vorkommen. Alle genannten von uns berücksichtigten möglichen Ungenauigkeiten bestehen aber auch bei jenen Verfahren, bei denen die Faserquerschnittsflächen durch Auszeichnen und Auszählen der Plan-Quadrate von einem auf mm-Papier projizierten Bild ermittelt wurden. Bei Versuchen mit dem letztgenannten Verfahren von SISSONS und BUNDSCHU (Zitat BUNDSCHU und GRÄSER 1972) zeigte sich gegenüber dem Verfahren mit dem Teilchengrößenzählgerät, daß bei diesem in der Regel größere Faserquerschnittsflächen gemessen wurden. Die Teilchengrößenzählgerätmethode erlaubt ca. 200 Muskelfaserquerschnitte in 15 Minuten zu zählen. Im Rahmen der Auswertung ergeben sich mögliche Einflüsse auf das Ergebnis durch den biologischen Unterschied der beiden innerhalb eines Muskelquerschnitts fotografierten und ausgewerteten Flächeneinheiten. Da in unseren Ergebnissen die Messung der Faserquerschnitte aller Tiere innerhalb eines Monats (Überlebenszeit nach der Operation) zusammengefaßt ist, ergeben sich weitere Streuungen zwischen diesen verschiedenen Muskelgruppen.

Die statistischen Prüfungen berücksichtigen die o.g. Streuungsmöglichkeiten.

IV. ERGEBNISTEIL

1.. Klinische Ergebnisse

a) Decubitalulcera

Bereits in der 1. Woche nach der erfolgten Transplantation zeigt sich sowohl auf der autologen als auch auf der homologen Seite die Ausbildung von leichten Decubiti, Grad I und II unserer Einteilung.

Im Verlauf der 3. bis 8. Woche zeigten beide Seiten Ulcerationen, Decubitus Grad III, die im Folgenden vereinzelt zunahmen, von Exartikulationen im Sprunggelenk begleitet wurden.

Bedingt durch die großen Streuungen der hier gewonnenen Ergebnisse verbietet sich eine graphische Darstellung.

Bei elektromyographisch gesicherter Reinnervation konnten wir gelegentlich auf der autologen, jedoch in keinem Fall auf der homolog transplantierten Seite eine Besserung, ja sogar Heilung der Wunden an der Planta pedis beobachten.

b) Atrophie

Die gewonnenen Befunde lassen sich nach der von uns gewählten Einteilung rein deskriptiv darstellen. Schwache bis mäßige Atrophie stellten wir bei allen Tieren in der 3. bis 6. Woche fest. Dabei waren beide Seiten gleich stark betroffen. Deutliche Volumenabnahme, d.h. ausgeprägten Muskelmassenverlust, konstatierten wir ab der 11. Woche $\pm$ 1 Woche.

Eine sichtbare und tastbare Volumenzunahme bei gesicherter Reinnervation ließ sich subjektiv nicht nachweisen.

c) Sensibilität

Mit der 9. Woche post operationem, ließ sich auf der autologen Seite vereinzelt eine Schmerzreaktion auslösen. Auf der homologen Seite können wir zu diesem Zeitpunkt nur 2 zweifelhafte Befunde erheben. Ab der 15. Woche post operationem zeigt sich nur auf der autologen Seite eine sensible Reaktion, wobei von der 21. Woche an alle noch lebenden Tiere ($n = 9$) schmerzsensibel sind.

d) Plantarflexion

In Graphik Nr. 1 wird eine vergleichende Darstellung der Untersuchungen der Plantarflexion zwischen autolog und homolog innervierten unteren Extremitäten der Kaninchen vorgenommen.

Auf der Abszisse der Graphik ist die Wochenzahl, auf der Ordinate die Zahl der Tiere aufgetragen. In jeder graphischen Säule werden homologe und autologe Seite nebeneinander betrachtet.

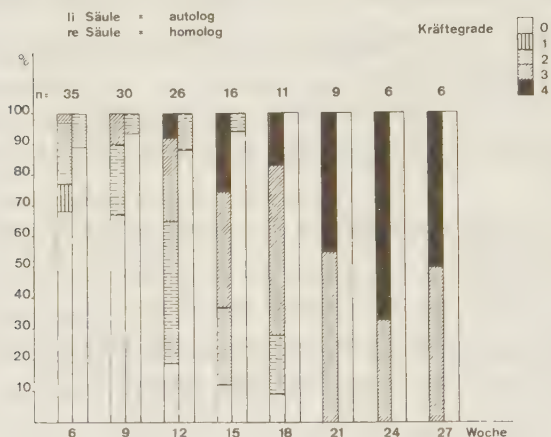


Abb. I Plantarflexion in Kräftegraden.

Abszisse = Wochen post operationem

Ordinate = % der Tiere bezogen auf n = 100 %

In der 9. Woche sind sowohl bei autolog als auch bei homolog transplantierte Seite nur vereinzelt Anzeichen einer Plantarflexion zu beobachten. Bereits ab der 12. Woche zeigt sich ein unterschiedliches Verhalten der beiden transplantierten Seiten, das ab der 15. resp. 18. Woche noch eindeutiger wird. Während in der 9. Woche ca. 68 % der autologen Seite Plantarflexionszeichen zeigten, konnten bei nur 7 % auf der homologen Seite ähnliche Zeichen beobachtet werden. Ab der 18. Woche zeigte das homologe Transplantat keine Plantarflexion mehr. 91 % der autolog transplantierten Seite lassen hingegen einen deutlichen klinischen Befund erkennen. Ab der 21. Woche sind bei allen überlebenden Tieren auf der autologen Seite (n = 9) Plantarflexionen zu beobachten, die bei einigen Tieren sogar annähernd normale Kraftentwicklung bzw. normales Laufverhalten erkennen ließen. Wie aus der Graphik ersichtlich, nehmen die Kräftegrade der autologen Seite dabei im Laufe der Wochen zu. Gleichzeitig nimmt jedoch

die Zahl der untersuchten Tiere ab. Ab der 18. Woche zeigt sich eine deutliche Tendenz zu den oberen Werten der SEDDON-Skala.

e) Sektion

Wir haben bei insgesamt 31 Tieren Sektionsberichte angefertigt. Unabhängig von der Zeit, die die Tiere die Operation überlebten, läßt sich dabei folgendes beschreiben: Rechts autolog schienen 28 Transplantate gut angewachsen, die Anastomosen zeigten keine oder nur geringfügige Veränderungen. Bei 24 Tieren war außerdem auf der autologen Seite makroskopisch eine gute Revascularisation der Nerven zu erkennen.

3 weitere Tiere zeigten deutliche fibrotische Veränderungen.

Auf der linken Seite des homologen Interponats beschrieben wir nur einen einzigen Fall eines tadellos angewachsenen Transplantates. Ein anderes Tier zeigt schwache, ein weiteres stärker fibrotische Irritationen.

8 homologe Interponate waren partiell erheblich strukturverändert oder mit dem umgebenden Gewebe zu einer Einheit verklebt. Bei 20 Tieren waren die Interponate weitgehend aufgelöst.

2. Elektromyographische Ergebnisse

a) Gesunde Kontrollgruppe (n = 10)

Eine pathologische Spontanaktivität wurde in keinem Fall nachgewiesen. Bei der Beurteilung der Willküraktivität fand sich 4 mal ein Interferenzmuster, 3 mal ein gleichzeitiges Interferenzmuster und 3 mal ein ausgeprägtes Übergangsmuster.

b) Spontanaktivität

Die Ergebnisse bezüglich der Spontanaktivität sind in Abb. 2 dargestellt.

Bei anfänglich gleichem Verlauf fällt die Spontanaktivität auf der autologen Seite auf Schweregrad II und im weiteren Verlauf bis zur 27. Woche auf Grad I ab, während auf der homologen Seite die Spontanaktivität bis zur 27. Woche den Schweregrad III aufweist.

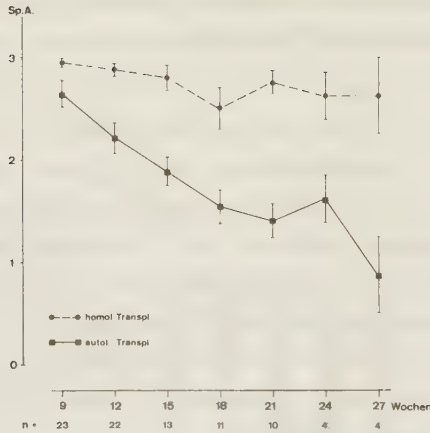


Abb. II Mittelwerte der Spontanaktivitätsgrade III bis I,

Grad III = starke,

Grad II = mittelgradige,

Grad I = schwache Spontanaktivität,

n = Anzahl der Tiere.

c) Willküraktivität

Da die Anzahl der auf der homologen Seite reinnervierten Tiere mit insgesamt 5 für eine vergleichende statistische Aussage nicht langte, wurden auch in der graphischen Darstellung (Abb. III a und b) lediglich die Ergebnisse für die autologen Transplantate dargestellt. Ein Interferenzmuster konnte in dem beobachteten Zeitraum weder auf der homologen noch der autologen Seite nachgewiesen werden. Auf der Seite des autolog transplantierten Ischiadicus ließ sich erstmals in der 9. Woche (n = 23) bei 6 Tieren (entspricht 26 %) eine Willküraktivität nachweisen, während auf der homologen Seite erstmals in der 12. Woche bei 2 Tieren (von n = 21) eine spärliche Willküraktivität nachgewiesen wurde.

In der 24. und 27. Woche ließ sich von insgesamt nur noch 4 überlebenden Tieren bei je einem Tier auf der autologen Seite ein gelichtetes Interferenzmuster beschreiben.

In der 15. Woche zeigte sich auf der autologen Seite bereits bei allen Versuchstieren ein Willküraktivität, während zu diesem Zeitpunkt erstmals bei einem 3. Tier der homologen Seite ein spärliches Einzelentladungsmuster auftrat.

Auch in der 18. Woche zeigte sich bei 2 weiteren Tieren der homologen Reihe je einmal

ein ausgeprägtes Einzelentladungsmuster und einmal ein beginnendes Übergangsmuster, wobei das erstere in der 27. Woche als ein ausgeprägtes Einzelentladungsmuster nochmals auftauchte.

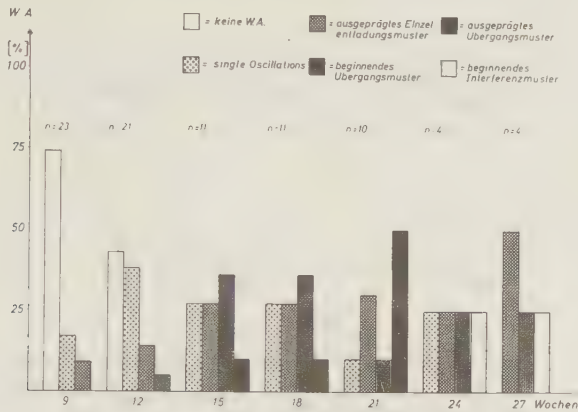


Abb. III a Willküraktivität bei anfangs n = 23 autolog transplantierten Versuchstieren. Auf der Ordinate sind die einzelnen Willküraktivitätsgrade in Prozent der zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt abgeleiteten Anzahl n der Versuchstiere gegen die Zeit aufgetragen.

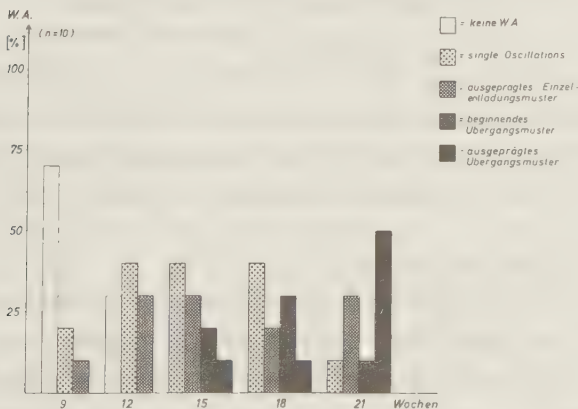


Abb. III b Willküraktivität für n = 10 Versuchstiere der autologen Seite, die kontinuierlich von der 9. bis 21. Woche elektromyographisch untersucht werden konnten.

d) Amplitude des evozierten Muskelantwortpotentials

Die Mittelwerte der Amplituden des evozierten Muskelantwortpotentials für die einzelnen Wochen sind in Graphik Nr. 4 mit ihren Standardabweichungen aufgetragen.

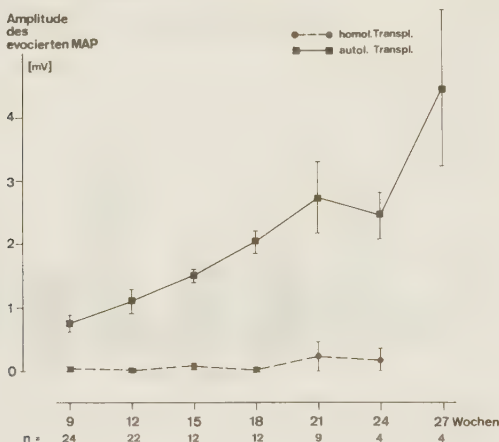


Abb. IV Amplitude des evozierten Muskelantwortpotentials auf der Ordinate gegenüber der Zeit-Abszisse.

Rechteckige Kästchen = autologes Transplantat,
 Punkte = homologes Transplantat,
 n = Anzahl der Tiere

Während die homologe Kurve einen fast gleichbleibenden Verlauf im Bereich der Null-Linie aufweist, steigt der Mittelwert auf der autolog transplantierten Seite ständig an bis zu einem Mittelwert von 4 mV in der 27. Woche.

e) Motorische Überleitungszeit

Die motorische Überleitungszeit ist für die Gruppe mit 8 cm Abstand zur Reizelektrode in Abb. V a und für die Gruppe mit 10 cm in Abb. V b dargestellt.

Eine graphische Darstellung der bei der homologen Gruppe gefundenen Latenzwerten in Form einer Kurve wurde wegen der geringen Zahl der positiven Ergebnisse nicht vorgenommen. Die vereinzelt auf der homologen Seite gemessenen Latenzzeiten sind als eingekreiste Punkte in den Abbildungen ersichtlich. Die Werte liegen im Bereich von 2 bis 4 msec.

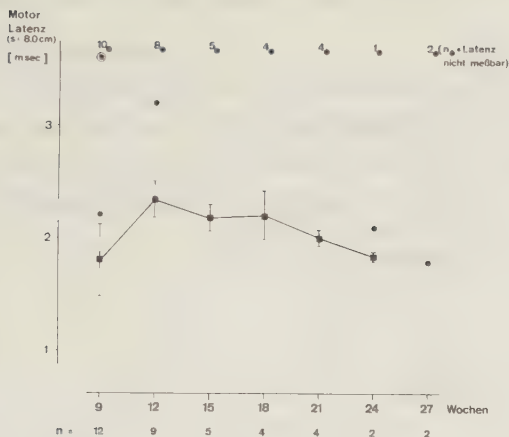


Abb. V a Motorische Latenzzeit in msec $s = 8$ cm, homogener Kreis ist homolog, homogenes Quadrat ist autolog, homogener Kreis im Kreis positive Einzelwerte auf der homologen Seite.

Die autologe Kurve verläuft ständig fallend, d.h. die anfangs hohe Latenz fällt im Verlauf der Untersuchungen auf niedrige Werte.

In der Kurve Nr. V a ist jedoch eine bereits in der 9. Woche relativ niedrige mittlere Latenzzeit zu erkennen, die in der 2. Woche wieder steigt, wohingegen die Kurve ab der 12. Woche dann gleichmäßig abfällt. Die Ursache hierfür und ebenso für den Knick in der Abb. V b zwischen der 12. und 15. Woche ist dadurch zu verstehen, daß 3 zwischen der 9. und 12. Woche verstorbene Tiere bereits in der 9. Woche das Ergebnis günstig beeinflussten und dann interkurrent verstarben.

Die Deutung der beiden Knicke in den oben beschriebenen Kurven erscheint umso wahrscheinlicher, als zwischen der 9. und 12. Woche bei gleicher Tierzahl ($n = 12$) ein Abfall der Kurve von 2,2 auf 2,0 mV erzielt wird, in der 15. Woche jedoch nur noch 9 Tiere abgeleitet werden konnten. Die niedrigsten Latenzzeiten für die autologen Kurven liegen im Bereich von 1,8 mV für die eine und 2,0 für die andere Kurve.

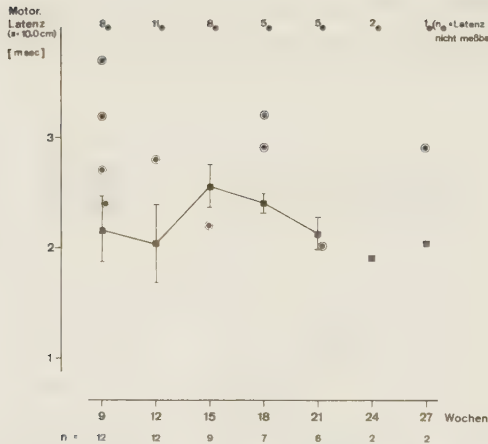


Abb. V b Motorische Latenzzeit in msec $s = 10$ cm,
homogener Kreis ist homolog,
homogenes Quadrat ist autolog,
homogener Kreis im Kreis = positive Einzelwerte
auf der homologen Seite.

3. Histologie

a) Deskriptive Beschreibung

Wir beobachteten an beiden distal der transplantierten Nerven entnommenen histologisch aufgearbeiteten Muskelpräparaten gegenüber Normalpräparaten abgeflachte kreisförmige und ovale atrophische Fasern. Außerdem konnten Zellen mit reicher Kernvermehrung beschrieben werden. Vorallem bei Präparaten des 6. und 7. Monats zeigte sich öfters, besonders auf der homologen Seite eine endo- und perimysiale Fibrose. Ab dem 5. Monat konnten auf repräsentativen Arealen der autologen Seite ferner felderförmige Faseratrophie sowie Inseln mit größeren Fasern, die offensichtlich reinnerviert worden waren, beobachtet werden.

Deutliche Zeichen einer spät trophischen Form der Muskelfaseratrophie, im Sinne eines degenerativ, lipomatös - sklerotischen Umbaus konnten in dem von uns beobachteten Zeitraum nur vereinzelt festgestellt werden.

Bedeutung haben aber die sowohl auf der homologen, wie auch autologen Seite im 6. und 7. Monat zu beschreibenden Entzündungen und Infiltrate, die pathogenetisch durch

die lang andauernden Decubitalulcerationen verursacht sein dürften.

b) Planimetrische Auswertung

In den Graphiken VI bis XI (vergleiche auch Auswertungstabellen 1 - 6) ist die Häufigkeit der einzelnen Faserdurchmesser in Prozent zur Gesamtfaserzahl der Monatsgruppe für autolog und homolog aufgetragen. Sie erlauben einen direkten Vergleich der Verteilung zwischen homolog und autolog in den einzelnen Monaten.

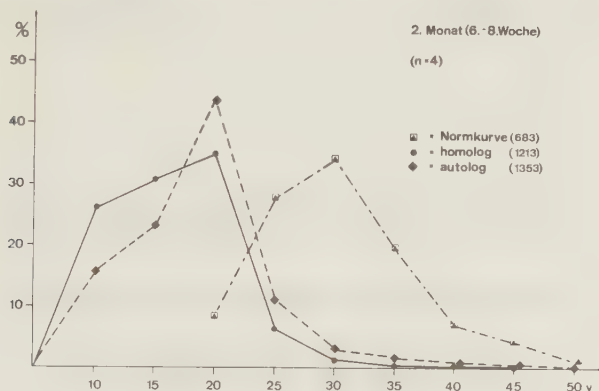


Abb. VI Verteilungskurve der Faserkaliber für den 2. Monat

Abszisse = Faserkaliber in μ

Ordinate = Prozent der Faserzahl

homogener Kreis = homolog

homogene Raute = autolog

Pyramide im Quadrat = Normkurve

Die absoluten Werte sind in Klammern hinzugefügt.

n = Anzahl der Tiere

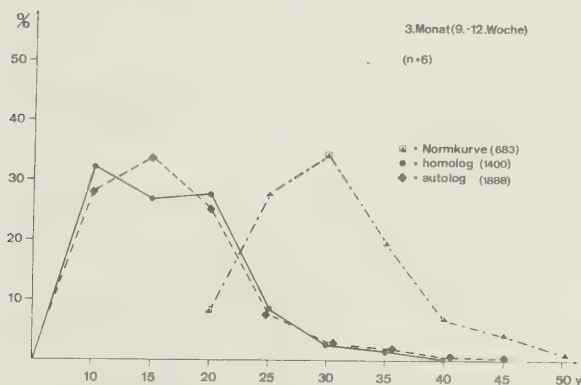


Abb. VII Verteilungskurve der Faserkaliber für den 3. Monat

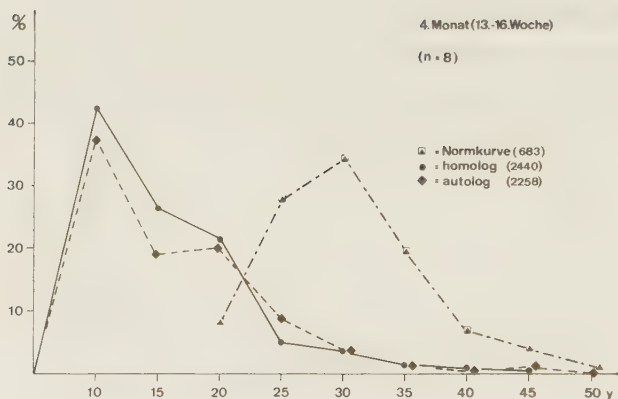


Abb. VIII Verteilungskurve der Faserkaliber für den 4. Monat

Abszisse = Faserkaliber in μ

Ordinate = Prozent der Faserzahl

homogener Kreis = homolog

homogene Raute = autolog

Pyramide im Quadrat = Normkurve

Die absoluten Werte sind in Klammern hinzugefügt.

n = Anzahl der Tiere

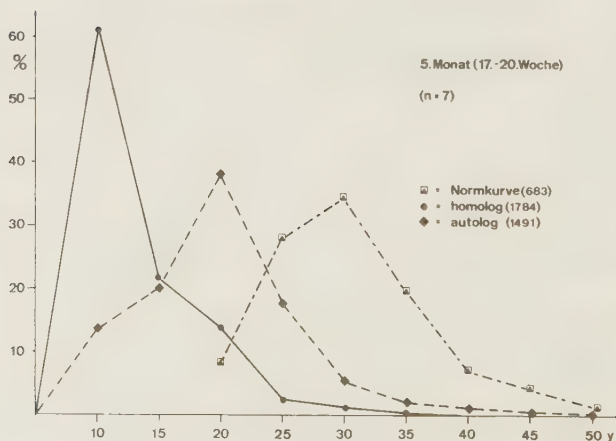


Abb. IX Verteilungskurve der Faserkaliber für den 5. Monat

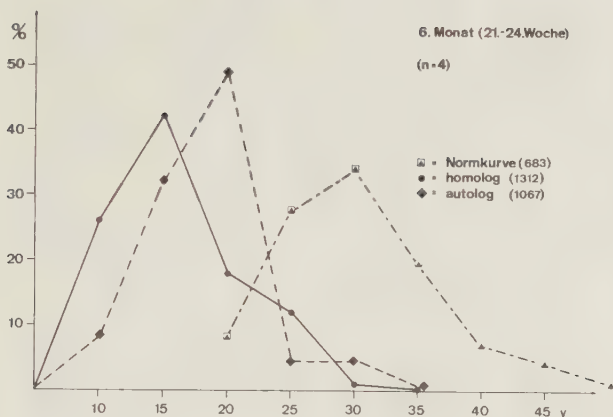


Abb. X Verteilungskurve der Faserkaliber für den 6. Monat

Abszisse = Faserkaliber in μ

Ordinate = Prozent der Faserzahl

homogener Kreis = homolog

homogene Raute = autolog

Pyramide im Quadrat = Normkurve

Die absoluten Werte sind in Klammern hinzugefügt.

n = Anzahl der Tiere

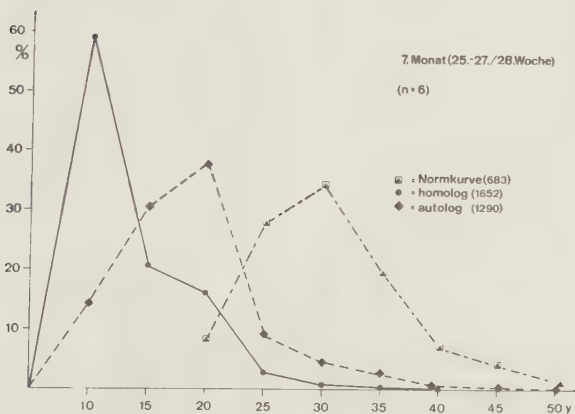


Abb. XI Verteilungskurve der Faserkaliber für den 7. Monat

Tabelle I Mittelwertdifferenzen bei Zählung der Fasern ab 20 μ Faserstärke

Zahl der Tiere	ZEIT											
	2 Mon.	Diff.	3 Mon.	Diff.	4 Mon.	Diff.	5 Mon.	Diff.	6 Mon.	Diff.	7 Mon.	Diff.
1 ^a	180		196		100		163		44		126	
h	190	- 4	158	38	201	-101	20	143	138	6	73	53
2 ^a	221		139		124		151		202		103	
h	196	25	58	81	129	- 5	92	59	82	120	15	88
3 ^a	252		119		139		136		215		51	
h	84	168	10	109	156	- 17	7	129	40	175	85	- 37
4 ^a	166		93		50		Vergl.		522		191	
h	62	104	141	- 48	104	- 54	entf.	273	249	34	157	
5 ^a			15		5		125				85	
h			174	-156	22	- 17	92	33			16	69
6 ^a			157		166		58				144	
h			30	127	51	125	63	- 5			106	38
7 ^a					87		246					
h					69	18	54	192				
8 ^a					140							
h					24	116						

a = autolog

h = homolog

Tabelle II Differenz der Fasern größer als 20 μ zwischen homolog und autolog
Komputerberechnung

	2 Mon. (4 - 8 Wo.)	3 Mon. (8 - 12 Wo.)	4 Mon. (12 - 16 Wo.)	5 Mon. (16 - 20 Wo.)	6 Mon. (20 - 24 Wo.)	7 Mon. (24 - 28 Wo.)
Mittelwert der Differenz zwischen homolog und autolog $\bar{x} = (\sum d)/n$	73,25	25,166	8,125	91,83	123,50	56,5
Standardabweichung des Mittelwerts für die Differenz $s\bar{d} = \frac{sd}{\sqrt{n}}$	38,964	44,29	27,58	30,52	73,04	29,78
Vertrauensintervall $\bar{x} = t_{\alpha/1} (n-1) \cdot s\bar{d}$	123,9	113,84	65,09	78,45	232,27	66,59

für n = n-1
für 95 % - Vertrauensintervall

für n = 4, d.h. (n-1) = 3, 18
= 6 = 2,57
= 7 = 2,45
= 8 = 2,36

Tabelle III Tabelle der mittleren Querschnittskaliber

Zahl der Tiere	Zeit →						
	N	2 Mon.	3 Mon.	4 Mon.	5 Mon.	6 Mon.	7 Mon.
1 ^a h	35,1 32,4	26,5 19,6	17,3 16,8	16,4 23,4	19,5 11,0	15,2 17,1	18,0 14,0
2 ^a h	28,08 27,9	18,0 19,4	15,5 17,0	28,2 15,3	24,8 16,6	19,7 13,6	18,8 12,0
3 ^a h		19,8 13,8	15,6 11,7	24,6 17,68	19,5 11,0	23,0 12,9	14,8 15,6
4 ^a h		15,06 14,3	17,1 18,0	13,08 14,4	20,9 15,1	18,8 18,2	19,5 12,3
5 ^a h			13,3 19,1	11,1 12,5	15,8 13,4		17,6 10,5
6 ^a h			22,2 12,5	19,5 12,6	21,7 15,9		23,4 15,7
7 ^a h				13,3 14,1			
8 ^a h				23,5 12,6			

a = autolog

h = homolog

Tabelle IV Mittelwert der Querschnittskaliber (Standardabweichung, Mittelwert der Differenz zwischen homolog und autolog, Standardabweichung des Mittelwertes für die Differenz, Vertrauensintervall)

Computerberechnung

	2 Mon. (4 - 8 Wo.)	3 Mon. (8 - 12 Wo.)	4 Mon. (12 - 16 Wo.)	5 Mon. (16 - 20 Wo.)	6 Mon. (20 - 24 Wo.)	7 Mon. (24 - 28 Wo.)
Mittelwert $\bar{a}$ $\bar{a} = (\sum d)/n$	19,84 16,77	16,833 15,85	18,67 15,32	20,36 13,76	19,17 15,45	18,68 13,35
Standardabweichung s $s = \frac{sd}{\sqrt{n}}$	2,42 1,57	1,22 1,23	2,21 1,30	1,21 1,00	1,60 1,29	1,14 0,85
Mittelwert der Differenz zwischen homolog und autolog $\bar{d} = (\sum d)/n$	2,990	0,983	3,387	6,633	3,725	5,433
Standardabweichung des Mittelwertes für die Differenz $s\bar{d} = \frac{sd}{\sqrt{n}}$	1,965	2,163	2,472	1,016	2,703	1,247
Vertrauensintervall $\bar{d} \pm t_{\alpha/2} (n-1) \cdot s\bar{d}$	6,04	5,55	5,409	2,59	8,586	3,186

für $n = n-1$ für $n = 4$, d.h. $(n-1) = 3, 18$
für 95 % - Vertrauensintervall $= 6 = 2,57$
 $= 7 = 2,45$
 $= 8 = 2,36$

a = autolog
 h = homolog

In Tabelle I ist für den jeweiligen Monat die Summe der Faserquerschnitte größer als 20μ sowie die Differenz zwischen homologer und autologer Seite für jedes Tier ersichtlich.

Tabelle III beschreibt das mittlere Querschnittskaliber der einzelnen Seite für jedes Tier, das mittels eines Computerprogrammes, Mittelwert für gruppierte Daten, ermittelt wurde. Der Mittelwert der mittleren Faserdurchmesser ist schließlich in Abb. XII mit Standardabweichung gegen die Zeit aufgetragen.

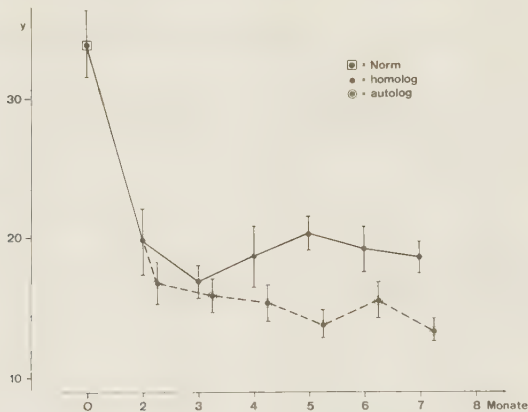


Abb. XII Mittlere Querschnittskaliber mit Standardabweichung in Abhängigkeit von der post operationem vergangenen Zeit.

Abszisse = Zeit

Ordinate = Faserkaliber

homogener Punkt = homolog

homogener Punkt mit Kreis = autolog

homogener Punkt mit Kästchen = Norm

Betrachten wir nun die Kurven für den 2., 3. und 4. Monat (Abb. 6, 7, 8) so ist zu erkennen, daß bereits im 2. Monat ein deutlicher Rückgang des Faserquerschnittes zu verzeichnen ist.

Die an 5 Tieren gewonnene Normkurve beschreibt einen Faserquerschnittsbereich von 20μ , d.h. $17,5 \mu$, bis 65μ , der mittlere Faserquerschnitt liegt im Bereich von 31μ (Abb. XII, Tabelle 3).

Der Unterschied zu den im zweiten Monat gewonnenen Werten sowohl für homolog als auch autolog ist deutlich. Hier reicht bei $n = 4$ das Faserspektrum von kleiner als $10\ \mu$ bis $40\ \mu$, bei mittleren Faserdurchschnitten für autolog von $19,8\ \mu \pm 2,4\ \mu$ und homolog $16,8\ \mu \pm 1,5\ \mu$. Im 3. Monat verschiebt sich die Kurve erneut für sowohl autolog als auch homolog in den stark atrophischen Faserquerschnittsbereichen. Der mittlere Faserquerschnitt beträgt für autolog $16,8\ \mu \pm 1,2\ \mu$, für homolog $15,8\ \mu \pm 1,2\ \mu$. Ebenfalls deutlich erkennbar für autolog etwas abgeflachter, d.h. breiter verteilt, zeigt der 4. Monat ein annähernd ähnliches Verhalten der homologen und autologen Seite ($n = 8$).

Er umfaßt einen Faserspektrenbereich von kleiner als $10\ \mu$ bis $35 - 40\ \mu$.

Die Gipfel der Kurven befinden sich für autolog im Bereich von $10\ \mu$ mit etwa 41 % und $20\ \mu$ mit 16 %, danach fällt die Kurve steil ab, ähnliches gilt für die homologe Seite. Der mittlere Faserdurchmesser beträgt autolog $18,6\ \mu$, der homologe $15,3\ \mu$, was für den möglichen Beginn eines unterschiedlichen Verhaltens der Kurven sprechen könnte. Ein Unterschied wird deutlich im 5. Monat.

Die beiden Häufigkeitskurven liegen graphisch gut erkennbar auseinander. Während die Kurve der autologen Faserquerschnitte ($n = 6$) sich nach rechts verschiebt, also in Richtung auf die Normkurve, einen Bereich von $7,5\ \mu$ bis $50\ \mu$ umfaßt, zeigt die homologe Seite eine verstärkte Tendenz zur Atrophie. Die Maxima der Kurven liegen im Bereich von $20\ \mu$ für die autologe, von $10\ \mu$ für die homologe Seite. Der mittlere Faserdurchmesser für autolog bei $20,3\ \mu \pm 1,2\ \mu$, für homolog bei $13,7\ \mu \pm 1\ \mu$ (Tabelle III/Abb. XII).

Ähnlich deutlich ist der Unterschied zwischen den Kurven im 7. Monat. Die autologe Kurve geht in Richtung Normkurve mit breit abfallendem Schenkel im Bereich der größeren Faserquerschnitte, wohingegen die homologe Kurve mit fast 60 % im atrophischen Bereich liegt und ein 2. Maximum bei $17,5\ \mu$ bis $22,5\ \mu$ hat, allerdings nur ca. 15 %. Sie fällt schließlich steil ab.

Wir errechneten einen mittleren Faserdurchmesser von $18,6\ \mu \pm 1,1\ \mu$ für autolog und $13,3 \pm 0,8\ \mu$ für homolog.

Eine nicht so sichere Aussage liefert der 6. Monat, bei dem die Gipfel der Häufigkeitskurve bei autolog $20\ \mu$ und homolog $15\ \mu$ mit jeweils 49,3 % und 45,6 % direkt beieinander liegen und auch die homologe Seite eine Andeutung in Richtung nicht atrophischen Bereich zeigt. Die mittleren Faserdurchmesser zeigten auch bei der statistischen Aus-

wertung keinen deutlichen Unterschied.

Neben einigen möglichen reinnervierten Bezirken eines von einem homologen Transplantat reinnervierten Muskels dürfte, wie im Diskussionsteil ausgeführt, die Hauptursache für den nicht deutlichen Unterschied der beiden Kurven, jedoch durch die Größe der Streuung bedingt sein, d.h. durch die niedrige Zahl an Versuchstieren ($n = 4$).

Verfolgt man die Graphiken VI bis XI insgesamt, so zeigt sich zwischen Operation und 4. Monat ein gleichartiges Zurückgehen des Faserdurchmessers bei beiden Transplantaten. Im 5. und 7. Monat wird ein deutlich unterschiedlicher Verlauf der Kurven erkennbar, bei dem die homologe Kurve zum atrophischen Bereich tendiert, die autologe Kurve aber rückläufig wird in Richtung Normverteilung, wobei keine Normkurve in dem von uns untersuchten Zeitraum erreicht wird.

Dieser Prozeß deutet sich bereits im 4. Monat an.

4. Statistische Prüfungsergebnisse für die Histologie

Wir untersuchten, wie im methodischen Teil bereits ausgeführt, zum einen die Differenzen der Zahl der Faserspektren mit Faserquerschnitten größer als 20μ zwischen homologer und autologer Seite, zum anderen die Differenz zwischen den Mittelwerten der mittleren Kaliber zwischen homolog und autolog innervierten Muskeln. In beiden Fällen wurden durch verschiedene Tests die Mittelwerte der Differenzen mit ihren Standardabweichungen und ihrem Vertrauensbereich berechnet (t-Test für gruppierte Daten) (Berechnung und Formeln in Tabelle II und IV).

In Graphik Nr. XIII sind die Mittelwerte der Differenz der Faserzahl, der Fasern größer als 20μ , zwischen homolog und autolog transplantierte Seite mit ihren Standardabweichungen und dem Vertrauensbereich von 95 % aufgetragen.

Die maximale Faserdifferenz beträgt dabei von minus 90 bis plus 180 Fasern. Die Werte wurden jeweils so errechnet, daß die Zahl der Fasern der homologen Seite von der autologen Seite abgezogen wurde. Wir glauben mit dieser Berechnung eine Überprüfung des signifikant unterschiedlichen Verhaltens der von uns in den Graphiken 6 bis 11 aufgezeigten Häufigkeitskurven besonders im Faserquerschnittsbereich von größer als 20μ zeigen zu können.

Während des 2. bis 4. Monats zeigt sich ein relativ geringer Unterschied zwischen den Faserquerschnitten zwischen homologer und autologer Seite für Faserquerschnitte größer als 20μ .

Er beträgt für den zweiten Monat 73,25, für den dritten 25,16, für den vierten 8,12, für den fünften 91,83, für den sechsten 123,5 und für den siebten Monat 26,5, d.h. die Kurven nähern sich immer mehr aneinander an, die Berechnung der Standardabweichung und des Vertrauensintervalls zeigt ferner deutlich, daß ein Unterschied zwischen den Kurven bis zum 4. Monat unwahrscheinlich ist, bzw. daß die Kurven jederzeit in diesem Zeitraum gleich verlaufen könnten (Tabelle I und II).

Bei einer Faserdifferenz von 90 Fasern größer als 20μ ist dann im 5. Monat das unterschiedliche Verhalten der beiden Kurven deutlich, die Standardabweichung mit berechnetem Vertrauensintervall erreicht hier die Null-Linie nicht, d.h. im Rahmen einer Wahrscheinlichkeit von 95 % zeigen autologe und homologe Faserquerschnittsspektren mit Faserdurchmessern größer als 20μ hier einen signifikanten Unterschied. Im 7. Monat können wir für einen Vertrauensbereich von 95 % die gleichen Aussagen nicht treffen, können aber davon ausgehen, daß bei der minimalen Überschreitung der Null-Linie durch das Vertrauensintervall der Standardabweichung, mit einer Wahrscheinlichkeit von größer als 90 % ein unterschiedliches Verhalten der Kurven wahrscheinlich ist.

Der 6. Monat erlaubt keine so klare Aussage.

Trotz hoher Faserdifferenz für die Faserquerschnitte größer als 20μ zwischen homologer und autologer Kurve streut das Ergebnis aufgrund der geringen Zahl der in diesem Monat untersuchten Tiere ($n = 4$) zu stark.

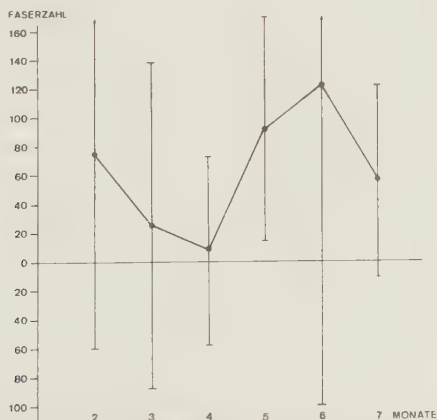


Abb. XIII Mittelwerte der Differenz der Faserzahl bei Fasern größer als 20μ

Ordinate = Differenz der Faserzahl

Abszisse = Monate zum Operationstermin

Ergebnisse zur Berechnung der mittleren Querschnittsdurchmesser

In Graphik Nr. XII ist der mittlere Querschnittsdurchmesser mit Standardabweichungen gegen die Zeit aufgetragen. Es zeigt sich, daß gegenüber der Norm der mittlere Querschnittsdurchmesser von über $30\ \mu$ auf unter $20\ \mu$, sowohl für die homologe als auch für die autologe Kurve abfällt. Die Zahlen für die mittleren Querschnittsdurchmesser mit ihren Standardabweichungen sind aus Tabelle III zu entnehmen. Während noch im 2. und 3. Monat die mittleren Faserdurchmesser für beide Kurven deutlich abfallen, beginnt sich ein unterschiedliches Verhalten ab dem 4. Monat anzudeuten, um im 5. Monat und im 7. Monat einen deutlichen Unterschied zwischen homologer und autologer Seite zu zeigen. Dabei steigt die autologe Kurve zwischen dem 4. und 5. Monat an, um dann unbedeutend bis zum 7. Monat zu fallen, wohingegen die homologe Kurve fortlaufend vom 2. bis zum 7. Monat abfällt mit Ausnahme des 6. Monats, dessen plötzlicher Anstieg im Diskussionsteil erörtert wird.

Eine Signifizierung der so gewonnenen Mittelwerte der mittleren Kaliberdurchmesser beschreibt die Graphik Nr. XIV, in der die Differenzen zwischen den Mittelwerten sowie die Standardabweichung und das Vertrauensintervall, ermittelt durch den t-Test für verbundene Stichproben, aufgezeichnet wird.

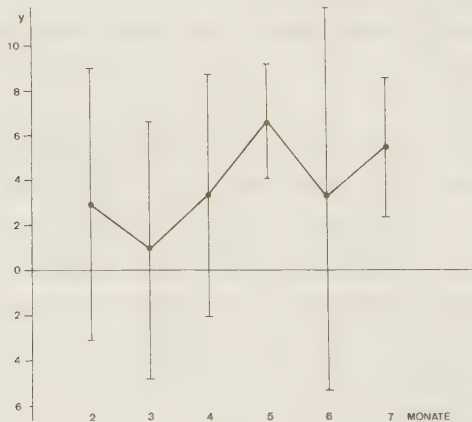


Abb. XIV Differenzen zwischen den Mittelwerten der Faserkaliber mit Standardabweichung in den Monaten 2 bis 7.

Ordinate = Differenz der Mittelwerte in μ
Abszisse = Monate

Im 5. und 7. Monat ist ein signifikant unterschiedliches Verhalten von 0 für die autologe und homologe Kurve festzustellen, zudem nimmt ab dem 4. Monat, wenn auch nicht regelmäßig die Differenz zwischen den mittleren Kaliberdurchmessern zu (Abb. XIV, Tabelle III, Tabelle IV).

Der 6. Monat bildet auch hier eine Ausnahme. Die Tatsache, daß der 7. Monat mit seinen Mittelwerten und damit auch mit der Differenz zur homologen Kurve für die autologe Kurve etwas unter dem Niveau der 5. Kurve liegt, dürfte – wie im Diskussions-
teil erörtert – dadurch zu erklären sein, daß wir im 5. Monat eine größere Zahl von Tieren untersucht haben.

Das Verhalten der autologen Kurve wird im Einzelnen noch zu diskutieren sein, die beiden statistischen Ermittlungen sichern jedoch die Aussage ab, daß sich die Häufigkeitskurven in den Graphiken VI bis VII (2. bis 4. Monat) annähernd ähnlich verhalten. Ab dem 5. Monat verlaufen die Kurven unterschiedlich, wobei der 6. Monat gesondert betrachtet werden muß.

V. DISKUSSION

Die Durchtrennung eines peripheren Nerven bedingt die neurogene Atrophie des zugehörigen Muskels (ERBSLÖH und HAGER 1972, MUMENTHALER und SCHLIACK 1973, SUNDERLAND 1972). Nach einer Latenzzeit von 2 - 3 Wochen kommt es zur klinisch und histopathologisch nachweisbaren Atrophie (RICKER und ELLENBECK 1899, PELLIGRINO und FRANZINI 1963, SUNDERLAND 1972, ERBSLÖH und HAGER 1972), die solange fortschreitet, als keine Erregung über die motorische Endplatte erfolgt (DESMEDT 1950). WECHSLER und HAGER (1961) teilen die im Tierversuch gefundenen atrophischen Veränderungen in ein Frühstadium (bis 10 Wochen), ein fortgeschrittenes Stadium (bis zu einem halben Jahr) und ein Spätstadium (über ein weiteres halbes Jahr und mehr) ein.

Im fortgeschrittenen und im Spätstadium kommt es zunehmend zu sklerotischen, lipomatös-sklerotischen und fibrotischen Veränderungen (ERBSLÖH und HAGER 1972).

Die Unterbrechung eines peripheren gemischten Nerven wird ferner durch gleichzeitigen Ausfall sensibler Fasern von den Hautanhangsgebilden, den durch die Störung der vegetativen Faserversorgung bedingten vasomotorischen Störungen (Decubitus) und zusammen mit den trophischen Denervationsfolgen von ERBSLÖH und HAGER (1972) als Querschnittssyndrom des peripheren Nerven bezeichnet. Für den atrophischen Prozeß des denervierten Muskels werden verschiedene Ursachen diskutiert:

Bereits 1868 wird von ERB auf die Veränderungen der Erregbarkeit der gelähmten Muskeln hingewiesen. TOWER, HOWE und BODIAN (1941) beschreiben, daß eine Kontinuitätsunterbrechung des Nerven den Einfluß desselben auf die Trophik des Muskels eliminiere. GUTMANN und HNIK (1962) schließen den Einfluß anderer, also nicht motorischer Nerveneinheiten auf die Trophik des Muskels aus. Sie vermuten, daß das Vorhandensein einer Kontinuität zwischen Nervenzelle und Muskelfasereinheit unabhängig von der exzitatorischen Funktion des Nerven für die Aufrechterhaltung der Muskeltrophik von Bedeutung sei. GUTMANN (1969) untersucht die Denervations- und Inaktivitätsatrophie und stellt fest, daß eine Differenzierung zwischen den beiden Atrophieformen berechtigt ist. Nach seinen Überlegungen hebt die Denervation die spezifische neurotrophische Wirkung des Neurozyten auf die Muskelzelle auf, wobei die trophische Funktion unabhängig von der impulsbedingten Freisetzung des Azetylcholins sei. Trophische Störungen bedingt durch das Fehlen von Impulsaktivität treten dagegen relativ spät auf und werden von GUTMANN (1969) als Adaptationsprozesse an die Inaktivität aufgefaßt.

Er glaubt ferner, daß die Denervation die metabolische Verbindung zwischen Neurozyt und Muskelzelle aufhebe – also eine spezifische neurotrophische Funktion der Nervenzelle – wobei er an einen proximo-distalen Transport sowohl im Axon als auch an einen transsynaptischen Transport von neurotrophischen Wirkstoffen denkt. Es wird von ihm bezweifelt, daß Azetylcholin als alleiniger Mediator infrage kommt.

Als Ursache der trophischen Veränderungen am Muskel werden noch weitere Faktoren diskutiert (GOLTZ 1874, GASKELL 1877, RICKER und ELLENBECK 1899, GRANT 1938, ZWEIFACH 1949/55, SUNDERLAND und RAY 1950, RICHARDS 1954, HUDLICKA und GUTMANN 1958).

Erörtert werden in diesem Zusammenhang Gefäßveränderungen am denervierten Muskel, bedingt durch die Durchtrennung der vegetativen und sensiblen Anteile des peripheren Nerven. Arbeiten von RICKER und ELLENBECK (1899) und RICKER (1901) deuten bereits an, daß während der Denervation die Durchblutung infolge verminderten Muskeltonus durch venöse Stase herabgesetzt ist und so zur Atrophie beitrage. Des weiteren werden biochemische Veränderungen des Enzymmusters und der Enzymaktivität im denervierten Muskel untersucht (PELLIGRINO und FRANZINI 1963, BASS und HUDLICKA 1960, BASS 1962, SUNDERLAND 1972).

Einen Ermüdungsfaktor und durch ihn ausgelöste Atrophie vermuten verschiedene Autoren in den Fibrillationen der Muskelfasern (LANGELY und KATO 1915, LANGELY und HASHIMOTO 1918, LEVINE et al. 1941).

Untersuchungen von TOWER (1939), REID (1941), TOWER, HOWE und BODIAN (1941), SOLANDT et al. (1943), WEDELL et al. (1944), JOHNS und THESLEFF (1961) sprechen gegen einen Zusammenhang von Fibrillation und Atrophie, da bei Inaktivitätsatrophie ein Fibrillieren nicht beobachtet wird.

Atrophie und Restitution des Muskels lassen sich sowohl makroskopisch als auch histologisch verfolgen:

Makroskopisch stellt sich die Denervationsatrophie in einer sichtbaren Muskelverschmälerung und einer Farbveränderung dar (GUTMANN und ZELENÁ 1962, SUNDERLAND 1972, ERBSLÖH und HAGER 1972, MUMENTHALER und SCHLIACK 1973).

Am Menschen wird die Muskelvolumenabnahme erst nach 2 – 3 Wochen erkennbar, nach 4 – 6 Wochen deutlich und sistiert nach 8 – 10 Wochen als Gewichts- und Volumenminimum. Die Denervationsatrophie bleibt volumen- und gewichtsmäßig auf ca. 1/3 des Ausgangswertes, wenn nicht innerhalb der ersten 8 Wochen die Reinnervation beginnt (ERBSLÖH und HAGER 1972).

Im histologischen Querschnitt werden die polygonalen regelmäßig angeordneten Muskelfasern unter Sarkoplasmaverlust sowie bei numerischer Atrophie der Myofibrillen, kleiner; ferner zeigt sich lebhaftere Kernproliferation. Schließlich können sie als myogene Riesenzellen und im Längsschnitt als gehäufte Zellansammlungen imponieren. Im fortgeschrittenen- und im Spätstadium kommt es zu einem zunehmend sklerotischen und fibrösen Umbau (ERBSLÖH und HAGER 1972).

Besondere Bedeutung hat ferner bei der Denervation und Restitution der Muskelfasern das Bindegewebe, das bereits beim normalen Muskelgewebe 15 bis 20 % des Gewichtes ausmacht (SUNDERLAND 1972).

Solange Muskelzellen als atrophische Faserbündel, sog. WALDEYER-Bündel oder aber als myogene Riesenzellen persistieren, ist eine partielle Regeneration möglich. Am Ende des 1. Jahres nach totaler Denervation nähert sich die Regenerationsfähigkeit des atrophischen Muskels allerdings dem Nullpunkt (ERBSLÖH und HAGER 1972).

Nach SUNDERLAND (1972) sind für die histologische Identifizierung der denervierten Muskelfasern zwei Vorgänge am Muskel entscheidend: Die Volumenabnahme des Muskels durch Sarkoplasmaverlust des kontraktilel Elementes und die Reduktion des Faserdurchmessers (Muskelfaserkaliber). Bei verschiedenen Untersuchungen beobachtet er, daß die Verringerung des Faserkalibers eine genauere Analyse des Denervationseffektes erlaubt als z.B. die Bestimmung des Gewichtsverlustes durch Volumenabnahme.

ERBSLÖH und HAGER (1972) konnten an humanbiopischem Material zeigen, daß die gute Regenerationsfähigkeit des peripheren Nerven eine hohe Regenerationspotenz des reinnervierten Muskels bedingt. Abhängig sind Umfang und Vollständigkeit der Regeneration erstens vom Zeitpunkt des Reinnervationsbeginnes und zweitens von den inzwischen im Muskel eingetretenen Umbauvorgängen. Auch das Impulsmuster, das durch einen wiederhergestellten Nerven vermittelt wird, hat Einfluß auf die Qualität der Restitution, indem es Einfluß auf die enzymatische Ausstattung der Muskelfaser nimmt (ERBSLÖH und HAGER 1972).

Veränderungen bezüglich der Orthologie und Pathologie des restituierten Skelettmuskels findet man bei der Anordnung der Myofibrillen und der geweblichen Anordnung der regenerierten motorischen Einheiten innerhalb des Muskelparenchyms (CSILLIK und SAVAY 1958, ERBSLÖH und HAGER 1972). Nach ERBSLÖH und HAGER ist bei frühem Regenerationsbeginn nicht nur eine vollständige klinische, sondern auch histologische Restitution möglich. Dennoch treten einige Strukturveränderungen ein, wie z.B. die mikrosko-

pisch im vergrößerten Längsschnitt nachweisbaren spindelförmigen Fibrillenanordnungen, die als Ringbinden und Schlingelungen beschrieben wurden (DUBOWITZ 1967). Solche Regenerationsphänomene bei der Reinnervation eines Muskels findet man besonders häufig, wenn eine Muskeldegeneration in der Initialphase der Denervationsatrophie stattgefunden hat (ERBSLÖH und HAGER 1972). In unserem Material fanden sich solche Ringbinden und Schlingelungen sowie sog. Target-Fibres (s.u.) nicht. HEIDENHAIN (1918) und WOHLFAHRT (1951) bemerkten Ringbinden und Schlingelungen zuerst bei der Dystrophia myotonica. Gelegentlich wurden sie auch bei muskulärer Atrophie (WOHLFAHRT 1932) und muskulär degenerativen Erkrankungen sowie beim normalen, insbesondere älteren Muskel beobachtet (PERRY, SMITH und WRENN 1956). Von verschiedenen Autoren werden sie als pathologische Muskelfasern angesehen (BERGSTRAND 1938, PERRY et al. 1956).

Andere betrachten sie als Fixationsartefakt (ADAMS, DEMNY-BROWN und PEARSON 1964). Aus der Anwesenheit von sog. "Target-Fibres", wie sie von DUBOWITZ und PEARSON (1960) sowie ENGEL, FOSTER, HUGHES, HUXLEY und MÄHLER (1961) u.a. beschrieben wurden, kann zusammen mit dem Auftreten von vasculären Muskelfaserdegenerationerscheinungen mit weitgestreuten Faserquerschnittsflächen auf eine späte und zeitlich ungleichmäßige Reinnervation der Muskelfasern geschlossen werden (ERBSLÖH und HAGER 1972).

Wie oben ausgeführt, beobachten wir lediglich felderförmige Faseratrophie und Inseln mit größeren Fasern, deren Durchmesser aber selbst in den Endmonaten unserer Untersuchungen selten den mittleren Durchmesser gesunder Probebiopsien erreichte.

Die bei einer solchen unvollständigen Restitution vorhandenen Defekte können funktionell durch Anpassungshypertrophie (Muskelfaser-Building) ausgeglichen werden (ERBSLÖH und HAGER 1972). Dieses Phänomen läßt sich planimetrisch exakt darstellen (ERBSLÖH, KUNZE, RECKE, ABEL 1968).

In unserem Material konnten nur vereinzelt Fasern als hypertroph im Sinne einer solchen funktionellen Anpassungshypertrophie beschrieben werden. Zeichen eines lipomatösklerotischen Umbaus (WECHSLER und HAGER 1961) stellten wir ebenfalls nur in einzelnen Fällen, vorallem in den Monaten 5, 6 und 7 fest.

DUBOWITZ stellt in einer Arbeit über die Pathologie des experimentell reinnervierten Muskels außerdem fest, daß während der Reinnervationsphase Strukturabnormitäten und Faserkaliberunterschiede gängig sind. Er hält auch einen Einfluß des zentralen Nerven-

systems auf die kontraktile, strukturellen und metabolischen Eigenschaften des Muskels für möglich (DUBOWITZ 1967).

Ferner wachsen im Falle einer Frühregeneration die neuen Nervenfasern in die noch nicht destruierten subneuronalen Apparate; im Falle einer Spätregeneration kommt jedoch eine derartige Reinnervation schon nicht mehr zustande, sondern es müssen neue subneurale Apparate entwickelt werden (CSILLIK und SAVAY 1958).

Bei unseren vergleichenden Beobachtungen der Muskelrestitution nach Nerven transplantation zeigt sich ein quantitativ vergleichbares unterschiedliches Verhalten an dem jeweils durch ein homologes bzw. autologes Interponat reinnervierten *M. gastrocnemius* des Kaninchens.

Es zeigt sich eine Übereinstimmung der quantitativ histologischen Messungen mit den von uns gefundenen klinischen und den elektromyographischen Kontrollen. Quantitativ-histologisch läßt sich in den Monaten 2, 3 und 4 ein deutlicher Rückgang des Faserquerschnitts verzeichnen. Diese Aussage steht in Übereinstimmung mit den von SUNDERLAND vorgenommenen Untersuchungen am australischen Opossum, bei der eine Reduktion des Faserdurchmessers um 70 % nach 60 Tagen festgestellt wurde. SUNDERLAND findet nach weiteren 60 Tagen eine zunehmende Atrophie von weiteren 10 %.

Von diesem Zeitpunkt an variiert die Atrophie zwischen 80 und 90 %. BOWDEN und GUTMANN (1944) beobachten hingegen während der ersten 3 Monate an humanbiopsischem Material keine schwerwiegenden Veränderungen, obwohl die Atrophie danach ebenfalls deutlich wurde.

GUTMANN und YOUNG (1944) beschreiben am Kaninchen atrophische Veränderungen erst nach 5 Monaten, während TOWER (1935) bereits innerhalb der ersten 2 Wochen den Beginn einer Atrophie feststellt. Nach dem 2. Monat wurde eine durchschnittliche Faserreduktion um mehr als $\frac{1}{3}$ deutlich (TOWER 1935). GUTMANN (1948) stellt eine Arbeit vor, deren Ergebnisse weitgehend mit denen von SUNDERLAND gefundenen Daten übereinstimmen; der durchschnittliche Muskelfaserschwund betrug 33 % nach dem ersten, 60 % und 70 % zwischen dem 2. und 3. Monat. In einem von ERBSLÖH und HAGER (1972) vorgestellten Schema wird eine Reduzierung des Faserdurchmessers um etwa $\frac{1}{3}$ der Norm im Frühstadium als Folge der einfachen Atrophie der Muskelzellen und ihrer Myofibrillen sowie der numerischen Atrophie der Myofilamente beschrieben. Wir beobachten bereits im 2. Monat sowohl für homolog als auch autolog eine Reduktion des mittleren Faserkalibers auf ungefähr $\frac{1}{3}$ des Ausgangswertes.

Der zunehmenden Verminderung des mittleren Faserdurchmessers bis in den 4. Monat als Zeichen der Denervation entsprechen die klinischen und elektromyographisch gefundenen Befunde. Die typischen Merkmale der Denervation bei der elektromyographischen Auswertung finden sich in der 9., 12. und 15. Woche. Eine scheinbare Diskrepanz zwischen den erhobenen Befunden vor allem im 4. Monat läßt sich dadurch erklären, daß die elektromyographischen, auf eine Reinnervation der autologen Seite hinweisenden Ergebnisse an Tieren beobachtet wurden, die den 4. Monat überlebten und somit nicht in das zu vergleichende biopsische Material des 4. Monats eingingen.

Diese Vermutung läßt sich vor allem dadurch erhärten, daß im 4. Monat bereits ein Ansteigen des mittleren Faserquerschnitts zu verzeichnen ist (s. Abb. XII). Auch zeigen sich bei der Untersuchung der Willküraktivität zu diesem Zeitpunkt vor allem auf der autologen Seite Zeichen beginnender Reinnervation, wie z.B. single oscillations und Einzelentladungsmuster. Zeitlich weitgehend übereinstimmend lassen sich auch die klinischen Befunde in diesen Zeitraum einordnen.

Demgegenüber bleibt festzuhalten, daß die Volumenabnahme des Muskels ab der 11. Woche besonders deutlich wurde. Dieser Befund stimmt mit den von SCHEINPFLUG (1972) und WALLENBORN (1974) gefundenen Ergebnissen weitgehend überein, die ab der 10. Woche eine immer ausgeprägtere und dann mit unterschiedlicher Schnelligkeit sich rückbildende Volumenabnahme am Muskel des Kaninchens feststellten.

Vergleicht man alle bis zu diesem Zeitpunkt gefundenen homologen und autologen Ergebnisse, so ergibt sich, daß histologisch kein quantitativ meßbarer Unterschied festzustellen ist, wohingegen die elektromyographischen und teilweise auch klinischen Ergebnisse der autologen Seite den histologisch meßbaren Befunden im Sinne einer Reinnervation etwas vorausseilen.

Eine Arbeit von DUBOWITZ (1967) ermöglicht einen ungefähren Vergleich der von uns histologisch untersuchten Faserdurchmesser an Kaninchen bis zur 15. Woche.

Diese Arbeit, die sich mit der Pathologie des reinnervierten Muskels beschäftigt, zeigt bei neugeborenen Kontrolltieren Faserdurchmesser von 50 bis 90 μ .

Bei unseren Kaninchen konnten an Kontrolltieren Durchmesser zwischen 20 und 50 μ festgestellt werden.

In der 15. Woche nach Tenotomie wurden am M. soleus eines 277 g schweren Kaninchens von DUBOWITZ (1967) 10 bis 60 μ starke Faserdurchmesser beschrieben.

Der Mittelwert der autolog transplantierten Seite lag bei unseren Untersuchungen bei 18,67 μ und für die homologe Seite bei 15,32 μ . Das Faserspektrum der autolog trans-

plantierten Seite umfaßte 10 bis 50 μ . Über die 15. Woche hinaus konnten in der Literatur keine für einen Vergleich geeigneten Daten gefunden werden.

Bei der Untersuchung der Decubitalulcera stellten SCHEINPFLUG (1972) und WALLENBORN (1974) die ersten Ulcerationen in der 2. bis 3. Woche fest, unsere Beobachtungen führten zu Ergebnissen in der 1. bis 3. Woche. Das von den Autoren genannte Phänomen eines Rückganges der pathologischen klinischen Befunde (Decubitalulcera, Volumenmuskelaabnahme) konnte nicht beobachtet werden. Anhand der Parameter Plantarflexion und Sensibilität ließen sich aber vergleichbare Befunde erheben. Die Plantarflexion ist in Untersuchungen von MILLESI, GANGLBERGER und BERGER (1967), SCHEINPFLUG (1972) und WALLENBORN (1974) zur Beurteilung der Restitution des Muskels angewendet worden. Dabei stellen wir bestätigend zu den von SCHEINPFLUG (1972) und WALLENBORN (1974) an Kurztransplantaten gefundenen Ergebnissen an Langtransplantaten fest, daß die Muskelkraft der autologen Seite in dem beobachteten Zeitraum beständig zunimmt und gegen Ende der Untersuchung bei einigen Tieren eine fast normale Kraftentfaltung beobachtet werden kann. Die Beurteilung der klinischen Befunde bis zum 3. bzw. 4. Monat unterliegt gewissen Fehlermöglichkeiten. Eine kolaterale Innervation des M. gastrocnemius durch den N. glutaeus gilt als unwahrscheinlich (SCHEINPFLUG 1972), jedoch ist die Deutung einer Massenbewegung als Plantarflexion denkbar.

Histologisch wird im 5. Monat ein statistisch gesichertes unterschiedliches Bild in der Muskelfaseratrophie zwischen homologer und autologer Seite deutlich. Die Kurve der autolog reinnervierten Muskelfasern verschiebt sich in Richtung Normkurve, der mittlere Faserquerschnitt steigt an, wohingegen die homologe Kurve im atrophischen Bereich stagniert. Auf der homologen Seite können die ersten lipomatös-sklerotischen Umbauzonen beobachtet werden. Ferner ist auch der Unterschied der Zahl der Fasern mit einem Kaliber über 20 μ statistisch gesichert. Die Befunde für den 5. Monat lassen sich deutlich in den elektromyographischen und klinischen Untersuchungen nachvollziehen. So ist auffällig, daß ab der 20./21. Woche alle Tiere nur auf der autologen Seite schmerzsensibel sind. Bei der Plantarflexion läßt sich auf der homologen Seite zu diesem Zeitpunkt kein positiver Befund mehr erheben, hingegen findet sich auf der autologen Seite bei annähernd allen Tieren ein klinischer Erfolg. Die Plantarflexion läßt dabei bei einigen Tieren annähernd normale Kraftentfaltung erkennen. Stehen wir auch den klinischen Ergebnissen etwas skeptisch gegenüber, weil sie nach

primär subjektiven Kriterien befundet wurden, so beweist das E.M.G., bei dem sowohl beginnendes wie ausgeprägtes Übergangsmuster zunehmend festgestellt wird, die Annahme, daß der Restitutionsprozeß auf der autologen Seite fortschreitet.

Auch im 7. Monat zeigt sich im histologischen Bild ein signifikant unterschiedliches Verhalten der Normverteilungskurven zwischen der autologen und homologen transplantierten Seite (Abb. XIV, Tabelle IV).

Der geringfügige Abfall des mittleren Faserdurchmessers im 7. Monat gegenüber dem 5. und 6. Monat auf der autologen Seite wird von uns auf die zunehmende Zerstörung einzelner Faserbezirke durch die infektiösen Infiltrationen (Decubitus) zurückgeführt. Bei der Normverteilungskurve des 7. Monats zeigt sich ferner ein relativ breiter Schenkel an Fasern (hoher Prozentsatz) im Bereich über 20μ .

Dieses Verhalten der Kurve ist zwar nicht signifikant unterschiedlich von dem der homologen Kurve, darf aber, berechnete man ein Vertrauensintervall von nur 90 %, ebenfalls als wahrscheinlich betrachtet werden.

Auch hier bestätigen die klinischen und elektromyographischen Ergebnisse unsere histologischen Untersuchungen. Pathologische Spontanaktivität besteht im 7. Monat auf der homologen Seite ebenso stark wie am Anfang unserer Kontrolluntersuchungen. Die autologe Seite läßt hingegen einen deutlichen Rückgang erkennen (Abb. II). Bei den Ergebnissen der Willküraktivität ergibt sich ein ähnliches Bild: alle auf der autologen Seite erhobenen Befunde zeigen deutliche Übergangsmuster, gelegentlich sogar beginnende Interferenzmuster (Abb. III a und b). Das gleiche unterschiedliche Verhalten zwischen autologer und homologer Seite findet sich bei der Untersuchung der Amplitude des evozierten Muskelantwortpotentials. Es zeigt sich im Laufe der Zeit ein deutlicher Anstieg des MAP auf der autologen Seite, dagegen können bei den Untersuchungen am homolog transplantierten N. ischiadicus nur gelegentlich MAP evoziert werden, deren Durchschnittswerte nicht einmal die Ausgangswerte der autologen Serie erreichen (Abb. IV).

Abweichend von den bisherigen Befunden ist histologisch im 6. Monat kein deutlicher Unterschied zwischen den zu vergleichenden Interponaten festzustellen.

Dieser Befund läßt sich wie folgt deuten:

Die autologe Serie zeigt in der Abbildung X (und XII) nach wie vor einen Gipfel in Richtung größerer Faserkaliber. Auch die homologe Kurve verschiebt sich etwas in Richtung Normkurve, wobei eine Zweigipfligkeit angedeutet ist (Abb. X). Verfolgt man die Werte der ausgezählten Faserdurchmesser für den 6. Monat in Tabelle I (Tabelle

der Mittelwertdifferenzen bei Zählung der Fasern ab $20\ \mu$ Faserstärke) und Tabelle III (mittlere Querschnittskaliber) so stellt man fest, daß bei einem Tier viele Faserkaliber mit einem Faserdurchmesser größer als $20\ \mu$ gezählt werden konnten und bei diesem Tier auch das mittlere Querschnittskaliber über dem der autologen Seite liegt. Die Überprüfung der Auswertungstabelle (Tabelle 6) bestätigt diese Feststellung. Auch aus den Sektionsbefunden (Muskelbiopsie im 6. Monat) war zu ersehen, daß ein einziges homologes Transplantat tadellos einheilte. Diese Ergebnisse und die gelegentlich erhobenen elektromyographischen Befunde der homologen Serie schließen daher die Möglichkeit nicht aus, daß in diesem Fall eine gute nervale Reinnervation und damit Restitution der Muskelfasern durch ein homologes Transplantat stattgefunden hat. Zusätzlich fällt bei der geringen Zahl bioptisch erfaßter Tiere im 6. Monat ($n = 4$) der positive Befund dieses Tieres gegenüber der autologen Serie statistisch stark ins Gewicht. Trotzdem verläuft die Kurve der autologen Seite aber auch im 6. Monat grundsätzlich im Sinne einer zunehmenden Restitution. Die Ergebnisse des 5., 6. und 7. Monats, vor allem des 5. und 7. Monats lassen daher den Schluß zu, daß das autologe Transplantat eine bessere Restitution des *M. gastrocnemius* bewirkte als das homologe. Eine Restitutio ad integrum konnte in keinem von uns beobachteten Fall beschrieben werden.

Die histologischen Untersuchungen erlauben schließlich zusammen mit den klinischen und elektromyographischen Befunden eine Aussage über den Qualitätsunterschied zwischen langen autologen und homologen Interponaten einerseits und kurzen homologen und autologen Transplantaten andererseits. Ergänzt werden diese klinischen, elektromyographischen und histologischen Beobachtungen durch die von uns zusätzlich verfolgten Sektionsbefunde am Nerven: 28 homologe Interponate waren erheblich strukturell verändert oder teilweise aufgelöst; die autologen Transplantate wuchsen in der Regel gut an, an ihren Anastomosen fanden sich keine oder nur geringfügige Veränderungen, schließlich ließen sie makroskopisch eine gute Revascularisation erkennen. SCHRÖDER führt dazu aus, daß bei frischen autologen Transplantaten die Faszikel in der Regel gut erhalten bleiben (SCHRÖDER 1972). Ähnliche Aussagen finden sich bei MILLESI (1972) und KRÜCKE (1972).

Die besseren Ergebnisse der kurzen homologen Transplantate (SCHEINPFLUG 1972, WALLENBORN 1974) gegenüber unseren am langen homologen Interponat gefundenen Ergebnissen können darauf zurückgeführt werden, daß die Veränderungen innerhalb des

Transplantates bei einem kleinen zu überbrückenden Defekt erst endgültig auftreten, wenn der vom proximalen Stumpf aussprossende Axon das Transplantat bereits passiert hat. Trotzdem können möglicherweise immunbiologische Reaktionen auch am kurzen Transplantat die Qualität der Regeneration beeinflussen.

Anhand sämtlicher Befunde unserer Arbeit läßt sich ferner beim Vergleich zwischen kurzen und langen autologen Transplantaten feststellen, daß das lange autologe Transplantat ähnlich gute Ergebnisse zeigt, wie sie am kurzen Transplantat in früheren Arbeiten gefunden wurden (SCHEINPFLUG 1972, WALLENBORN 1974, SAMII, SCHÜRMANN, WALLENBORN, SCHEINPFLUG 1972 u.a.).

Als Ursache für das schlechte Abschneiden der homologen Transplantate werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert: JAKOBI und MACKERT berichten 1972, daß sie bei ihren klinischen Beobachtungen an Patienten keine Auflösung lyophilisierter homologer Transplantate feststellten. Dagegen wird von anderer Seite über stets unbefriedigende Ergebnisse mit homologen Transplantaten, bei z.T. verschiedenster chemisch-physikalischer Aufbereitung, berichtet (BIELSCHOWSKY und UNGER 1918, GUTMANN und SANDERS 1942, SEIFFERT 1968, MARMOR et al. 1969, LEWIS et al. 1969, SAMII, SCHÜRMANN, SCHEINPFLUG und WALLENBORN 1972).

SCHEINPFLUG (1972) schließt nicht völlig aus, daß das von ihm und auch in unserer Versuchsserie verwandte Nerveninterponat intensiver und in Bezug auf die antigenen Eigenschaften adäquater behandelt worden sei, so daß eine immunologische Indifferenz möglich erscheine. Er vertritt die Auffassung, daß die unbefriedigenden Ergebnisse bei den lyophilisierten homologen Transplantaten durch ihre Feinstruktur und durch den Verlust ihrer Vitalität bedingt seien. Es wird vermutet, daß das autologe Transplantat aufgrund intrafascikulärer isomorpher Neurotisation bessere Restitutionsmöglichkeiten besitze (KRÜCKE 1972) als das vorwiegend extrafascikulärer heteromorpher Neurotisation unterliegende homologe Transplantat. Eine antigene Wirkung vorallem des kollagenen Grundgerüsts kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, wenn auch WETZSTEIN, SCHULTE-WREDE (1972) diesem Stützgewebe nur geringe Antigenität zusprechen, wie ja allgemein dem Nervengewebe als solchem eine geringe antigen Potenz zugesprochen wird (SEIFFERT 1968).

Wir können anhand unseres Materials feststellen, daß die langen homologen Transplantate entweder aufgelöst werden oder aber erheblichen Strukturveränderungen unterliegen. Nur in einem einzigen Fall, welchen wir auf eine zufällige immunologische Über-

einstimmung zwischen Spender und Empfänger zurückführen, beobachteten wir eine regelrechte den autologen Transplantaten vergleichbare Regeneration.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Vorgestellt wird eine vergleichende tierexperimentelle und quantitative histologische Untersuchung über die Nerven-Transplantationen mit langen autologen und langen homologen Nerven-Transplantaten an 35 Kaninchen unter besonderer Berücksichtigung der quantitativ faßbaren histologischen Veränderungen am *M. gastrocnemius*. Die Operationen erfolgten nach der Methode mikrochirurgischer perineuraler intrafascikulärer Nahttechnik. Den mit Hilfe eines Teilchengrößenzählgerätes gewonnenen quantitativen Muskelbefunden nach der Methode von BUNDSCHU und GRÄSER (1972) wurden klinische und elektromyographische Verlaufskontrollen vergleichend gegenübergestellt.

Es wird festgestellt, daß die langen homologen Transplantate hinsichtlich der Regenerationsqualität gegenüber den kurzen homologen Transplantaten (SCHEINPFLUG 1972, WALLENBORN 1974) noch schlechtere Ergebnisse zeigten. Anhand der quantitativ histologischen Untersuchungen am *M. gastrocnemius* des Kaninchens wird bewiesen, daß der durch ein autologes Transplantat reinnervierte Muskel gegenüber dem homolog reinnervierten weitaus besser regeneriert. Auch die vorausgegangenen klinischen und elektromyographischen Verlaufskontrollen bestätigen dieses Ergebnis.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, R.D.,
D. DENNY-BROWN,
and C.M. PEARSON Denervation atrophy.
In: Diseases of muscles, a study in pathology
II. Edt. 135 - 176, Hoeber Medical Book,
Harper + Row (1962)
2. BASS, A. Energy metabolism in denervated muscle.
In: The denervated muscle, Kap. 8, ed. Gut-
mann, E. Prag: Publishing House of the
Czechoslovak academy of Sciences (1962)
3. BASS, A. und
O. HUDLICKA Changes in energy metabolism in a denervated
muscle.
Cslk Fysiol. 9 (1960), 1
4. BELL, D.,
P.E. CONEN Change in fibre size in Duchenne muscular
dystrophy.
J. Neurol. Sci. 10 (1970), 163-171
5. BERGSTRAND, C.G. Zur Morphologie der quergestreiften Ringbinden.
Z. für mikroskopisch anatomische Forschung 44
(1938), 45-55
6. BIELSCHOWSKY, M.,
E. UNGER Die Überbrückung großer Nervenlücken.
J. Psychol. Neurol. (Lpz.) 22 (1918), 267-316
7. BERRY, C.M.,
H. GRUNDFEST,
J.C. HINSEY The electrical activity of regenerating nerves
in the cat.
J. Neurophysiol. 7 (1944), 103-115
8. BOWDEN, R.E.M. and
E. GUTMANN Denervation and Reinnervation of human
voluntary muscle.
BRAIN 67 (1944), 273-311
9. BRADLEY, W.G. und
T.A. PAPAPETROPOULOUS Repeated denervation and reinnervation of
skeletal muscle.
Nature 236 (1972), 401 u. 402
10. BROOKE, H. and
W. KING ENGEL The histographic analyses of human muscle
biopsies with regard to fiber types.
Neurology 19 (1969), 221-233
11. BSTEH, F.X. und
H. MILLES Zur Kenntnis der zweizeitigen Nerveninterplan-
tation bei ausgedehnten peripheren Nerven-
defekten.
Klin.Med. 12 (1960), 571
12. BUCHTHAL, F. Zur Deutung des Elektromyogramms.
Berl.Med. 12 (1961), 127-136
13. BUCHTHAL, F. Spontaneous electrical activity in human muscle.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 25 (1968),
403-404

14. BUNDSCHU, H.D.,
W. GRÄSER
Über eine neue Methode zur quantitativen Erfassung von Muskelfaserquerschnitten.
Aus: Fortschritte in Erkennung und Behandlung der Muskelkrankheiten. Symposium des wissenschaftlichen Beirates zur Bekämpfung der Muskelkrankheiten eV., Freiburg im Breisgau (1972), 20-30
15. BURCK, H.C.
Histologische Technik.
Georg Thieme Verlag, Stgt. (1973)
16. CAMPBELL, R.C.
Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971)
17. CAZZATO, G.,
J.N. WALTON
The pathology of the muscle spindle.
J. of the neurol. Sciences 7 (1968), 15-70
18. COERS, C. and
A.C. WOOLF
The innervation of muscle.
Biopsy study.
Blackwell: Scientific Publications, Oxford (1959)
19. CSILLIK, B.
Cholinesterase active myoneural structures of alpha and gamma efferent fibres.
In: Histochemistry of Cholinesterase.
Herausgeber: H.G. Schwarzbacher, Bibliotheca anatomica
Fasc. Z.S. Karger, Basel-New York (1961), 160
20. CSILLIK, B., and
G. SAVAY
Die Regeneration der subneuronalen Apparate der motorischen Endplatten.
Acta Neuroveget. 19 (1958), 41
21. DAWSON, D.M. and
F.C.A. ROMANOU
Enzymes in muscle.
Histochemical and quantitative studies.
Arch. of Neurol. 11 (1964), 369
22. DESMEDT, J.E.
Pathogénie de la fibrillation du muscle squelettique dénérvé.
Acta neurol. psychiat. belg. 50 (1950), 179
23. DOBBELSTEIN, H.
Die Bedeutung der Elektromyographie für die Beurteilung von Nervenverletzungen.
Med. Welt (1967), 2715-2719
24. DRAHOTA, Z.
Electrolytes in denervated muscle.
Kap. 6, In: The denervated muscle.
Ed. E. Gutmann Prag: Publishing House, Czechoslovak Academy of Sciences (1962)
25. DUBOWITZ, V.
Enzyme histochemistry of skeletal muscle.
Part I, Developing animal muscle.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28 (1965), 516-519

26. DUBOWITZ, V. Pathology of experimentally reinnervated skeletal muscle.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30 (1967), 99
27. DUBOWITZ, V. und A.G.E. PEARSE Oxidative enzymes and phosphorylase in central - core disease of muscle.
Lancet 2 (1960), 23-24
28. DUBOWITZ, V. und A.G.E. PEARSE Histochemical aspects of muscle disease.
In: Disorders of Voluntary Muscle.
Ed. J.N. Walton, pp. 194-219 (1964),
Churchill, London
29. ECCLES, J.C. Changes in muscles produced by nerve degeneration.
Med.J.Aust. 1 (1941), 573
30. ECCLES, J.C. Disuse atrophy of skeletal muscle.
Med.J.Aust. 2 (1941), 160
31. ECCLES, J.C. Interrelationship between the nerve and musclecell.
In: The affect of use and disuse on neuromuscular functions.
Ed. E. Gutmann and P. Hnik, Elsevier Publ.
Comp. Amsterdam - London - New York (1963), 19
32. ENDTER, F., H. GEBAUER Ein einfaches Gerät zur statistischen Auswertung von mikroskopischen bzw. elektronenmikroskopischen Aufnahmen.
Optik 13 (1956), Heft 3, 97-101
33. ENGEL, W.K. Muscle target fibres, a newley recognized sign of denervation.
Nature 191 (1961), 389-390
34. ENGEL, W.K., J.B. FOSTER, B.P. HUGHES, H.E. HUCLEY and R. MAHLER Central core diseases - an investigation of rare cell abnormality.
Brain 84 (1961), 167-185
35. ENGEL, W.K. The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease.
Neurol. 12 (Minneapolis) (1962), 778-794
36. ERB, W. Zur Pathologie und pathologischen Anatomie peripherischer Paralsen.
Dtsch.Arch. Klin.Med. 4 (1868), 535
37. ERBSLÖH, F. Peripheres Nervensystem.
Polytope Erkrankungen (Polyneuritiden)
Almanach Neurol., Psychiatr., F. Lehmann Verlag, München (1967)
38. ERBSLÖH, F. Kompensierte und dekomensierte Anpassungshypertrophie der Muskelfasern bei nuklearer Atrophie. Neurol. 192 (1968), 134

39. ERBSLÖH, F.,
H. HAGER
Sekundäre Muskelveränderungen bei peripheren Nervenläsionen.
Melsungen Medizin, Mitteilungen 46, Heft 116 (1972), 59-83
40. ERBSLÖH, F.,
K. KUNZE, B. RECKE
und M. ABEL
Die myotrophische Lateralsklerose.
Deutsch.med.Wschr. 93 (1968), 1131
41. ERBSLÖH, F.,
H.E. REH,
W.J. ZIEGLER
Kontrolaterale Hypotrophie der Skelettmuskulatur bei infantiler hemispastischer Cerebralparese.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 213 (1970), 282
42. FEINSTEIN, B.,
R.E. PLATTLE und
G. WEDDELL
Metabolic factors affecting fibrillation in denervated muscle.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 8 (1945), 1
43. FERDMANN, D.L.
Characteristic changes in muscle metabolism during muscle atrophy.
Elsevier Publ. Comp. Amsterdam - London - New York - Prag (1962), P. 407
44. FEX, S.
The time required for innervation of denervated muscles by nerve implantants.
Life 6 (1967), 635-639
45. FILIGOMO, G.
The normal regulation of the ACH E activity of skeletal muscle and the influence of denervation and disuse.
In: Muscle disease, Edit. by J.N. Walton, N. Canal and G. Scariato.
Excerpta Medica, Amsterdam (1970), 709
46. FLAVIN, C.,
A. ROMANOU, L.
J.P. VAN DER MEULEN
Slow and fast muscles after cross Innervation.
Arch. of Neurology 17 (1967)
47. FOERSTER, O.
Symptomatologie und Therapie der Kriegsverletzungen der peripheren Nerven.
MMW. Bd. 1 (1916), 283
48. GASKELL, W.H.
On the changes of the bloodstream in muscles through stimulation of their nerves.
J.Anat. 11 (1877), 360
49. GELDMACHER, J.
Die Wiederherstellung verletzter Nerven.
MMW 111 (1969), 2675
50. GERHARDT, U.
Das Kaninchen - zugleich eine Einführung in die Organisation der Säugetiere.
Verlag Dr. W. Klinkhardt, Leipzig (1909)
51. GILLIAT, R.W. und
P.K. THOMAS
Extreme slowing of nerve conduction in peroneal musculatur atrophy.
Annale Physiolog. Med. 4 (1957), 104

52. GINSBORG, B.L.
und B. MACKAY
A histochemical demonstration of two types
of motor innervation in avian skeletal muscle.
Bibl. anat. 2 (1961), 174-181
53. GOLTZ, F.P.
Über gefäßerweiternde Nerven.
Pflügers Arch., ges. Physiol. 9 (1874), 174
54. GRANT, R.T.
Observations on the blood circulation in
voluntary muscle in man.
Chir. Sci. 3 (1938)
55. GUTMANN, E.
The reinnervation of muscle by sensory nerve
fibres.
J. Anat. 79 (1945), 1
56. GUTMANN, E.
Effect of delay of innervation on recovery of
muscle after nerve lesions.
J. Neurophysiol. 11 (1948), 279
57. GUTMANN, E.
Early changes in protein and nucleic acid
metabolism in denervated muscles.
Čslká Fyziol. 9 (1960), 231
58. GUTMANN, E.
Metabolic reactivity of the denervated muscle.
Kap. 11. In: The denervated muscle
Prag, Publ. House of the Czechoslovak Acad.
of Sciences (1962)
59. GUTMANN, E.
Denervations- und Inaktivitätsatrophie der
Skelettmuskulatur.
Ärztl. Forschung. 23 (1969), 33
60. GUTMANN, E. and
L. GUTTMANN
The effect of electrotherapy on denervated
muscles in rabbits.
Lancet 1 (1942), 169
61. GUTMANN, E. and
L. GUTTMANN
The effect of galvanic exercise on denervated
and reinnervated muscle in the rabbit.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 7 (1944), 7
62. GUTMANN, E. and
P. HNIK
Denervation studies in research of neurotrophic
relationship.
Kap. 1, In: The denervated muscle, Ed. Gutmann,
Prag, Publ. House of Czechoslovak Acad. of
Sciences (1962)
63. GUTMANN, E. and
SANDERS
Recovery of fibre numbers and diameters in the
regeneration of peripheral nerves.
J. Physiol. 101 (1942), 489-518
64. GUTMANN, E. and
J.Z. YOUNG
The reinnervation of muscle after various periods
of atrophy.
J. Anat. 78, London, (1944), 15

65. GUTMANN, E. and R.A. ZAK
Nervous regulation of nucleic acid level in cross striated muscle.
Changes in denervated muscle.
Physiol. bohemoslov 10 (1961), 403
66. GUTMANN, E. and J. ZELENÁ
Morphological changes in the denervated muscle, Kap. 2, In: The denervated muscle, Herausgeber: E. GUTMANN, Prag: Publ. House of the Czechoslovak Acad. of Sciences (1962)
67. HABERLAND, H.F.O.
Die operative Technik des Tierexperimentes. 2. Aufl. Urban + Schwarzenbeck, Berlin und Wien (1934)
68. HATSUYAMA, Y.
Histological studies on the reinnervation of skeletal muscle with special reference to the collateral branching.
Elektromyographie 6 (1966), 71/72
69. HAY, E.
Electron microscopic observations of muscle dedifferentiation in regenerating amblystoma limbs. Developmental Biology 1 (1959), 555-585
70. HEIDENHAIN, M.
Über progressive Veränderungen bei Myotonia atrophica.
Beitr. pathol. Anat. 64 (1918), 198-225
71. HOMMA, S.
Peripheral nerve regeneration and muscle receptor reconstruction.
Elektroenceph. Clin. Neurophysiol. 27 (1969), 720
72. HUDLICKÁ, O.
Vasomotor mechanisms in the genesis of denervation atrophy.
Kap. 7, In: The denervated muscle. Ed. Gutmann Prag: Publ. House of the Czechoslovak Acad. of Sciences (1962)
73. HUDLICKÁ, O.
Circulation in Skeletal muscle.
Pergamon Press., Oxford (1968), 69
74. HUDLICKÁ, O. and E. GUTMANN
Disorders of energy metabolism in normal and denervated muscle in ischaemia.
Čslká Fysiol. 7 (1958), 26
75. ISCH, F., C. ISCH-TREUSSARD, M. JESEL
EMG findings on reinnervation in peripheral nerve lesions.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 25 (1968), 404-405
76. JACOBY, W., R. FAHLBUSCH, B. MACKERT
Transplantation lyophilisierter homoioplastischer Nerven zur Überbrückung peripherer Nerven-defekte beim Menschen.
Fortschr. Med. 5 (1970), 183-184

77. JACOBY, W.,
R. FAHLBUSCH,
B. MACKERT
Indikation und Technik der Überbrückung von
Nervendefekten mit homologen lyophilisierten
Nerven.
Med. Mitt. (Melsungen), 46 (1972), 209-220
78. JACOBY, W.,
R. FAHLBUSCH,
B. MACKERT,
B. BRAUN, J. ROLLE
und J. SCHNELL
Überbrückung peripherer Nervendefekte mit
lyophilisierten und desantigenisierten homo-
logen Transplantaten.
MMW 13 (1970), 586-589
79. JANETTA, P.I.
The surgical binocular microscope in neurolo-
gical surgery.
Amer. Surg. 34 (1968), 31-34
80. JASPER, H.H.
The rate of re-innervation of muscle following
nerve injuries in man as determined by the
electromyogram.
Trans. roy. Soc. Can., Sect. V 40 (1946), 81-91
81. JASPER, H.,
G. BALLEM
Unipolar electromyograms of normal and dener-
vated human muscle.
J. Neurophysiol. 12 (1949), 231-244
82. JOHNS, T.R. and
S. THESLEFF
Effects of motor inactivation on the chemical
sensivity of skeletal muscle.
Acta physiol. scand. 51 (1961), 156
83. KARPATI, G.,
W.K. ENGEL
Correlative histochemical study of skeletal
muscle after suprasegmental denervation, peri-
pheral nerve section and skeletal fixation.
Neurology (Minneap.) 18 (1968), 681
84. KARPATI, G.,
W.K. ENGEL
Type grouping in skeletal muscles after experi-
mental reinnervation.
Neurology. Vol. 18 (1968), 447-455
85. KRAUSE, W.
Die Anatomie des Kaninchens in topographischer
und operativer Hinsicht.
2. Aufl. Verlag Engelmann, Leipzig (1884)
86. KRÜCKE, W.
Erkrankungen des peripheren Nervensystems.
Handbuch der speziellen pathologischen Ana-
tomie und Histologie, Vol. 8, Berlin (1955)
87. KRÜCKE, W.
Morphologische Pathologie traumatischer Ner-
venläsionen.
Med. Mitt. (Melsungen), 46 (1972), 7-36
88. LANGEY, J.N.
Observations on denervated muscle.
J. Physiol. London 50 (1916), 335
89. LANGEY, J.N.
Observations on denervated and on regenerating
muscle.
J. Physiol. Lond. 51 (1916), 377

104. MILLESI, H.,
J. GANGLBERBER,
A. BERGER
Erfahrungen mit der Mikrochirurgie peripherer Nerven.
Chir.plast. reconstr. 3 (1967), 47-55
105. MUMENTHALER, M.,
H. SCHLIACK
Läsionen peripherer Nerven.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. (1973)
106. NIGST, H.
Die Chirurgie der peripheren Nerven.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1955)
107. PARRY, W.
ELECTRODIAGNOSIS
J. Bone Jt. Surg. 43 B (1961), 222-236
108. PELLIGRINO, L.,
L. FRANZINI
An electron microscope study of denervation atrophy in red and white skeletal muscle fibres.
J. of Cell - Biology Vol. 17 (1963), 327-349
109. PERRY, R.E.,
A.G. SMITH
and R.N. WRENN
Ringbinding in skeletal muscle.
Arch. Path. 61 (1956), 450-455
110. PETROV, M.,
T. SOLAROV
Nervenauplastiken
Münch.med.Wschr. 108 (1966), 752-759
111. POLLOCK, K.L. et al.
The effect of massage and passive movement upon residuals of experimentally produced section of the sciatic nerves of the cat.
Arch. phys. Med. 31 (1950), 265
112. PRILL, A.
Möglichkeiten neurologischer Diagnostik bei peripheren Nervenverletzungen.
Hippokrates Jahrg. 35 (1964), 838-843
113. RAMON, Y.,
S. CAJAL
Degeneration and Regeneration of the nervous system.
Hafner, New York 1928
114. REID, G.
A comparison of the effects of disuse and denervation upon skeletal muscle.
Med. J. Aust. 11 (1941), 165
115. RENIERS, J.,
L. MARTIN,
L. JORIS
Histochemical and quantitative analysis of muscle biopsies.
J. of neurol. Sciences 10 (1970), 349-367
116. RICHARDS, R.L.
Vasomotor and nutritional disturbances after injuries to peripheral nerves.
Part III, In: Peripheral nerve injuries ed. Seddon H.J. London: H.M. Stationary office (1954)
117. RICKER, G.
Beiträge zur Lehre von der Atrophie und Hyperplasie.
Virschows Arch. path. Anat. Physiol. (1901), 165, 263

118. RICKER, G. und
J. ELLENBECK
Beiträge zur Kenntnis der Veränderung des Muskels nach der Durchschneidung seines Nerven. Virchows' Archiv path. Anat. 158 (1899), 199
119. ROMANOUL, F.C.A.
Enzymes in muscle. Arch. of Neurol. 11 (1964), 355
120. ROMANOUL, F.C.A.,
and J.P. VAN DER MEULEN
Reversal of the enzyme profiles of muscle fibres in fast and slow muscles by cross innervation. Nature 212 (1966), 1369
121. ROMANOUL, F.C.A.,
and J.P. VAN DER MEULEN
Slow and fast muscles after cross innervation. Arch. Neurol. 17 (1967), 387
122. ROSENBLUETH, A. et al.
A study of denervated mammalian skeletal muscle. Am. J. Physiol. 120 (1937), 781
123. SAMII, M.
Die Bedeutung des Operationsmikroskops für die operative Versorgung peripherer Nervenverletzungen. Maschinenschriftl. Vervielfältigung (1971)
124. SAMII, M.,
H. WILLEBRAND
Zur Indikation und mikrochirurgischen Technik von autologen Nerventransplantaten. Maschinenschriftl. Vervielfältigung (1971)
125. SAMII, M. und
W. SCHEINPFLUG
Klinische, elektromyographische und quantitativ histologische Untersuchungen nach Nerventransplantation. Acta Neurochirurgica 30 (1974), 1-29
126. SAMII, M.,
K. SCHÜRMANN,
R. WALLENBORN,
W. SCHEINPFLUG
Tierexperimentelle Untersuchungen über autologe und homologe Nerventransplantationen. Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972), 333-339
127. SAMII, M. und
R. WALLENBORN
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Spannung auf den Regenerations-
erfolg nach Nerven-naht. Acta Neurochirurgica 27 (1972), 87-110
128. SCHÄFER, E.R.
Nervennaht - Zeitpunkt und Technik. Hippokratès 35 (1964), 889-893
129. SCHEINPFLUG, W.
Experimentelle vergleichende Untersuchungen der Nerventransplantation mit autologen und lyophilisierten homologen Nerven. Inauguraldissertation Mainz (1972)
130. SCHINK, W.,
M. SCHMIDT-MENDE,
H.P. BITALLI
Experimentelle Untersuchungen über die Einheilung von konservierten Nerventransplantaten mit Milliporeumscheidung. Langenbecks. Arch. klin. Chir. 304 (1963), 936-938

144. SISSONS, H.A. und
H.D. BUNDSCHU
(Zitat BUNDSCHU und GRÄSER: Über eine
neue Methode zur quantitativen Erfassung von
Muskelfaserquerschnitten.
Aus: Fortschritte in Erkennung und Behandlung
der Muskelkrankheiten.
Symposium des wissenschaftlichen Beirates zur
Bekämpfung der Muskelkrankheiten eV.,
Freiburg im Breisgau (1972), 20-30)
145. SMITH, B.
Changes in the enzyme histochemistry of skeletal
muscle during experimental denervation and
reinnervation.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23 (1965), 99
146. SOLANDT, D.Y.
Physiology of denervated skeletal muscle.
Bull. Minn. med. Found. 5 (1944), 15
147. SOLANDT, D.Y.,
D.B. DE LURY and
J. HUNTER
The effect of electrical stimulation on atrophy
of denervated muscle.
Archs. Neurol. Psychiat. Chicago (1943), 49, 802
148. SOLANDT, D.Y. and
J.W. MAGLADERY
The relation of atrophy to fibrillation in dener-
vated muscle.
Brain 63 (1940), 255
149. SOLANDT, D.Y.,
R.C. PATRIDGE and
J. HUNTER
The effect of skeletal fixation on skeletal muscle.
J. Neurophysiol. 6 (1943), 117
150. SPUNDA, M.
EMG-Untersuchungen bei peripheren Nerven-
krankheiten.
Nervenheilk. 27 (1969), 262
151. STEINBRECHER, W.
Elektromyographie in Klinik und Praxis.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
152. STRUPPLER, A.
Neurophysiologische Grundlagen der Degenera-
tion und Regeneration des peripheren Nerven.
Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972), 85-94
153. SUNDERLAND, S.
Observations on the treatment of traumatic
injuries of peripheral nerves.
Brit. J. Surg. 35 (1947), 536-542
154. SUNDERLAND, S.
The connective tissue of peripheral nerves.
Brain 88 (1965), 841-854
155. SUNDERLAND, S.
Nerve and Nerve Injuries.
Kap. 17-24, Ed. Sir Sydney Sunderland
(Churchill Livingstone) (1972) Edinburgh and
London
156. SUNDERLAND, S.
und L.J. RAY
Denervation changes in mammalian striated
muscle.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 13 (1950), 159

157. SUCHENWIRTH, R.
und H.D. BUNDSCHU Enzymhistologische Befunde an der Skelett-
muskulatur des Menschen.
Klin. Wochenschr. 48 (1970), 1096
158. TOWER, S.S. Persistence of fibrillation in denervated skeletal
muscle and its nonoccurrence in muscle after
tenotomy.
Neurol. Psychiat. Chicago 42 (1939), 219
159. TOWER, S.S. The reaction of muscle to denervation.
Physiol. Rev. 19 (1939), 1
160. TOWER, S.S.,
HOWE and BODIAN Fibrillation in skeletal muscle in relation to
denervation and to inactivation without dener-
vation.
J. Neurophysiol. 4 (1941), 398
161. VODICKA, Z. Proximo-distal transport of solid substances
within the nerve.
Physiol. bohemoslov Suppl. 5 (1956), 55
162. WALLENBORN, R. Die Indikation zur Nerventransplantation und
Nervennaht im Hinblick auf den Einfluss der
Spannung auf den postoperativen Regenerations-
erfolg.
Inauguraldissertation Mainz (1974)
163. WASER, P.G. and
J. HADORN Relations of cholinergic receptors to acetyl-
cholinesterase of endplates in denervated muscle.
In: Histochemistry of Cholinesterase.
Ed. H.G. Schwarzacher.
Bibliotheca anatomica Fasc. Z.
S. Karger, Basel-New York (1961), p. 155
164. WECHSLER, W. Electron microscopic observations on various
types of experimentally induced muscular atrophy.
Med. Achievm. exp. Path. 1 (1966), 411
165. WECHSLER, W. und
H. HAGER Elektronenmikroskopische Befunde bei Muskel-
atrophie nach Nervendurchtrennung bei der
weißen Ratte.
Beitr. pathol. Anat. (Ziegler's Beitr.) 125
(1961), 31-37
166. WEDELL, G. et al. The electrical activity of voluntary muscle in
man under normal and pathological conditions.
Brain 67 (1944), 178
167. WETZSTEIN, R.,
ST. SCHULTE-WREDE Feinstruktur von Nervenkonserven.
Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972), 279-294
168. WOHLFAHRT, G. Quergestreifte Ringbinden in normalen Augen-
muskeln.
Z.mikr.-anat. Forschg. 29 (1932), 592-604

169. WOHLFAHRT, G. Quantitative histologische Studien an der Skelettmuskulatur während der Entwicklung und bei der Atrophie nach Nervendurchtrennung. *Z. mikr.-anat. Forschg.* 51 (1942), 480
170. WOHLFAHRT, G. Dystrophia myotonica and myotonia congenita: Histopathologic studies with special reference to changes in the muscle. *Neuropath. exp. Neurolog.* 10 (1951) 109-124
171. WOHLFAHRT, G. Collateral Regeneration from Residual Motor Nerve Fibres in amyotrophic sclerosis. *Neurol.* 7 (1957), 127
172. WOHLFAHRT, G. Degeneration and Regeneration in the nervous system, recent advances. *World of Neurol.* 2 (1961), 187-198
173. WOOLF, A.L. Die Pathologie des peripheren motorischen Neuroms im Bild der Muskelbiopsie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 179 (1959), Berlin, 423-430
174. ZACKS, S.I.,
H. LIPSCHUTZ,
S. MARKIND,
F.A. ELLIOTT "Hyaline degeneration" in severely atrophic muscle. Histochemical and electron microscopic observations. *Brain* 91 (1968), 463
175. ZWEIFACH, B.W. Basic mechanisms in peripheral vascular homeostasis Factors regulating blood pressure. Josiah Macy Foundation Third conference New York (1949)
176. ZWEIFACH, B.W. und
D.B. METH Selective distribution of blood through the terminal vascular bed of mesenteric structures and skeletal muscle. *Angiology* 6 (1955), 282

Bei der Ausführung dieser Arbeit wurde ich von vielen Seiten hilfreich unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. M. Samii für die Überlassung des Themas und die große und vielseitige Unterstützung während der Versuchsdurchführung.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Schürmann

(Direktor der Neurochirurgischen Universitätsklinik der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz)

für die Bereitstellung von Arbeitsmitteln.

Herrn Prof. Dr. med. J.M. Schröder

(Neuropathologisches Institut der Universität Mainz – ehemals Max Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt am Main)

für seine Beratung bei der Bearbeitung und Auswertung der histologischen Präparate.

Herrn Prof. Dr. med. W. Krücke

(Direktor des Max Planck-Institutes für Hirnforschung in Frankfurt am Main)

für die freundliche Überlassung eines Teilchengrößenzählgerätes.

Herrn Prof. Dr. med. G. Müller

(Anatomisches Institut Mainz)

für die Beratung während der Aufbereitung der histologischen Präparate.

Herrn Dr. med. N. Klug für die Einweisung in die Arbeitsmethodik der Elektromyographie

sowie

Herrn Dr. med. Veintimilla für die Unterstützung bei den Operationen.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 22. Juni 1948 als Sohn des Elektroingenieurs (grad.) Adolf Ihm und seiner Ehefrau Dr. med. Anna-Maria, geb. Daehnhardt, in Bad Soden geboren.

Nach dem Besuch der Westend-Volksschule in Frankfurt am Main absolvierte ich meine Gymnasialzeit auf dem Goethe-Gymnasium, ebenfalls in Frankfurt am Main.

Dort bestand ich 1968 mein Abitur.

Seit Herbst 1968 studierte ich in Mainz, zuerst ein Semester Naturwissenschaften, seit 1969 Medizin.

Im Frühjahr 1970 absolvierte ich die Naturwissenschaftliche Ärztliche Vorprüfung, 1971 die Ärztliche Vorprüfung. Im selben Jahr begann ich an meiner Doktorarbeit zu arbeiten.

Am 10. Dezember 1974 habe ich schließlich die Ärztliche Prüfung abgelegt.

Januar bis März 1975 war ich als Medizinalassistent an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Mainz tätig.

Seit April 1975 arbeite ich in Kreuth bei Tegernsee in einer internistischen Abteilung.

Die Promotion erfolgte am 18.6.1975.

